



Revue Francophone des Laboratoires



**Volume 2016, Issue
484, Pages 3-98
(September–October 2016)**

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](http://www.lemondepharmaciens.com)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/lemondepharmaciens)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Elsevier Masson SAS
Société par actions simplifiées
à associé unique
au capital de 47 275 384 €
RCS Nanterre B 542 037 031
62, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux



Tél./Fax: 01 71 16... + les 4 chiffres
de votre correspondant
<http://www.elsevier-masson.fr>

PRÉSIDENT ET DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
Daniel Rodriguez

**DIRECTRICE DES REVUES PROFESSIONNELLES,
RÉDACTRICE EN CHEF :**
Yasmina Ouharzoune
y.ouharzoune@elsevier.com

CONSULTANT SCIENTIFIQUE DE LA RÉDACTION :
Claude Naudin
clnaudin@numericable.fr

COLLABORATEURS DE LA RÉDACTION :
Revue de presse :
Joël Gozlan, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdilès,
Vincent Maréchal, Michel Segondy
Actualités — Santé publique — Veille juridique :
Jean-Marie Manus

FAX-RÉDACTION : 01 71 16 51 59

MARKETING — RESPONSABLE DE MARCHÉ :
Sonia Tadjdet (58 60)
s.tadjdet@elsevier.com

PUBLICITÉ — DIRECTEUR DES VENTES :
Nicolas Zarjevski (51 38)
Mobile: 06 14 68 51 26
n.zarjevski@elsevier.com

SERVICE ABONNEMENTS :

Tél. : 01 71 16 55 99 — Fax: 01 71 16 55 77
<http://www.em-consulte.com/infos>

PAO : humancom, 48 rue de Dantzig, 75015 Paris.

IMPRESSION :
Lescure Théol, 27 Douains.

Copyright© 2016 — Elsevier Masson SAS — Tous droits réservés. Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à son utilisation : Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances est obligatoire pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente et toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre Français d'Exploitation du Droit de la Copie (20, rue des Grands-Augustins, F - 75006 Paris). Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour saisir de façon électronique tout élément contenu dans la présente publication, y compris tout ou partie d'un article. Prière de prendre contact avec l'éditeur à son adresse indiquée ci-dessus. À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable et écrite de l'éditeur. La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

PASIEKA/SPL/PHANIE
Dépôt légal : à parution

Couverture

© Collection privée

Index des annonceurs

Elsevier Masson-	7 - 24 - 64 - 85 et 3 ^e de couv
Fumouze	15
Otho clinical diagnostics	4 ^e de couv
Sébia	4
Stago	2 ^e de couv

édito



Hommage à Martine Tirouche

Martine Tirouche nous a quittés prématurément, à l'âge de 68 ans, en juillet dernier. Comme vous le savez, elle a été la rédactrice en chef de la *Revue francophone des laboratoires* (RFL) et d'*Option Bio*, deux titres phares de la profession.

Tous ceux qui ont fréquenté Martine le disent : c'était une très grande dame et une professionnelle hors pair du milieu de la presse professionnelle et plus particulièrement de la presse spécialisée en biologie. Avec une vraie personnalité. Forte et attachante.

Pendant plus de 40 ans, Martine Tirouche a piloté tout d'abord l'*Annuaire des laboratoires d'analyses médicales de France*, *Flash laboratoire*, la *Revue française des laboratoires* (créée par Labo-France en 1972, reprise par Elsevier en 1997) qui s'est transformée, avec une dimension plus internationale, en *Revue Francophone des Laboratoires* (RFL).

Martine a d'abord exercé en tant que secrétaire de rédaction puis secrétaire générale et, grâce à ses compétences, a n'a pas tardé à être nommée rédactrice en chef. Ces dernières années, elle avait rajouté à son portefeuille de revues, *Option Bio*. Martine était particulièrement fière de s'être intégrée à un groupe international comme Elsevier. Cette réussite, elle ne la devait qu'à son talent.

Sa rigueur et son exigence professionnelles étaient sa marque de fabrique. Son *credo* ? Publier des contenus de haute qualité.

Sa curiosité intellectuelle, sa vivacité d'esprit et son dynamisme ont toujours été sa « marque de fabrique ». Ce moteur, elle l'a toujours placé au service de la réflexion et de l'innovation éditoriale.

Son expertise en biologie, acquise au fil des années, a permis à la *Revue francophone des laboratoires* de devenir la publication leader de la profession et d'être reconnue comme telle.

La renommée de Martine dépassait largement les portes d'Elsevier, comme le démontre le Prix que lui a décerné en 2015 le Syndicat des biologistes pour sa contribution majeure à la promotion de la biologie médicale. Martine en était très touchée car il symbolisait à ses yeux, la reconnaissance de son travail par la communauté des biologistes.

Nous nous souviendrons longtemps de son sourire, de son regard pétillant, de ses propos teintés d'humour.

Martine vient de nous quitter et elle nous manque déjà.

Yasmina OUHARZOUNE

Conseil scientifique

PRÉSIDENT : Paul LAFARGUE (Paris).

BUREAU : Bruno BAUDIN (Paris), Dominique CHABASSE (Angers), Alain CHEVAILLER (Angers), Éric GARNOTEL (Marseille), Michèle IMBERT (Créteil), Marie-Laure JOLY-GUILLOU (Angers), Marc MAYNADIÉ (Dijon), Michel SEGONDY (Montpellier).

COMITÉ :

MEMBRES FRANÇAIS : Frédéric BARBUT (Paris), Patrice BOURÉE (Le Kremlin-Bicêtre), Claude GUIGUEN (Rennes), Paul HOFMAN (Nice), François JEHL (Strasbourg), Saïd KAMEL (Amiens), Marie-Nathalie KOLOPP-SARDA (Lyon), Jean-Jacques LATAILLADE (Clamart), Jean-Philippe LAVIGNE (Nîmes), Jérôme LE GOFF (Paris), Michèle MALET (Caen), Vincent MARÉCHAL (Paris), Denis MASSIGNON (Lyon), Thierry MOLINA (Paris).

MEMBRES ÉTRANGERS : Smail BELAZZOUG (Algérie), Ahcène DEMBRI (Algérie), Hicham OUAZZANI (Maroc), Lassaad SARRAI (Tunisie), Abderrahim TAZI (Maroc).

MEMBRES HONORAIRES : Marie-Hélène BESSIÈRES (Toulouse), René CHERMETTE (Maisons-Alfort), Jean-Louis KOECK (Bordeaux), Anne-Marie MANEL (Champagne-au-Mont-d'Or), Jean-Claude NICOLAS (Chatou/Princeton, USA), Martine TIROUCHE †, Michel VAUBOURDOLLE (Paris).

Abusus non tollit usum

Prestations de conseil (14)

Identitovigilance: une partie de cache-cache...

La Norme NF EN ISO 15189 v2012 mentionne plusieurs fois l'importance de l'identité du patient :

- au § 4.14.6: Gestion des risques,
- au § 5.4.3a: Information de prescription
- au § 5.4.4.3a: Instructions relatives aux activités de prélèvement
- au § 5.8.3a: Contenu du compte rendu

Il appartient donc à chaque LBM de prendre les dispositions nécessaires à maîtriser l'identification univoque du patient, de les formaliser et de les appliquer.

Les usages abusifs de la carte Vitale, bien connus des Confrères, constituent un problème majeur au regard de l'identitovigilance. Le biologiste les soupçonne souvent lors de la validation biologique en constatant des incohérences entre les résultats du jour et ceux des antériorités (quand elles existent...).

Le cas ci-dessous observé sur le « terrain », concerne un patient se présentant à trois reprises au laboratoire muni d'une ordonnance de son Service de Santé au Travail pour effectuer les mesures de la CDT, de l'activité catalytique de la γ GT ainsi qu'une recherche des dérivés du THC urinaires.

Ce cas relève d'une fraude plus sournoise et dangereuse.



Cas clinique

Monsieur Roger X, chauffeur de bus scolaire, est suivi régulièrement par son médecin du travail. Lors des deux premiers dosages de la CDT, le biologiste constate sur chacun des profils d'électrophorèse capillaire l'absence de variant génétique de la transferrine.

Lors du 3^e prélèvement chez ce même patient, le résultat de CDT est encore normal (< 1.7 %) mais le biologiste est surpris par l'apparition d'un variant génétique de transferrine, qui se manifeste sous la forme de 2 pics de 4-sialo-transferrine, antérieurement absents ! Un variant génétique étant stable dans le temps, le biologiste suspecte qu'il ne s'agit pas de la même personne. **Voir encadré 1.**

Biologiste et... Détective

Dans le contexte particulier lié à ce type de prescription, le laboratoire aurait dû vérifier l'identité du patient en salle de prélèvement (déclinaison de son nom et prénom par le patient, confrontation avec la photo d'identité). **Voir encadré 2.**

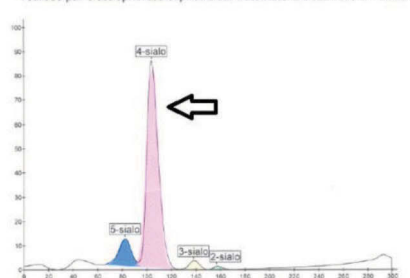
Encadré 1

Découverte d'un variant de transferrine

3 juillet et 1^{er} décembre 2015, 6 mai 2016

Electrophorèse des isoformes de la Transferrine

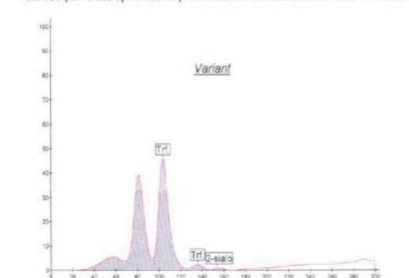
réalisée par électrophorèse capillaire sur automate CAPILLARYS 2 - SEBIA



Nom	%
5-sialo	11,7
4-sialo	84,2
3-sialo	3,1
CDT	1,0
(2-sialo = 1,0)	

Electrophorèse des isoformes de la Transferrine

réalisée par électrophorèse capillaire sur automate CAPILLARYS 2 - SEBIA



Nom	%
Trf.	97,4
Trf.	1,7
CDT (*)	0,9
(2-sialo = 0,9)	

Encadré 2

• Code de la Sécurité Sociale Article L162-21

« L'assuré ne peut être couvert de ses frais de traitement dans les établissements de santé de toute nature que si ces établissements sont autorisés à dispenser des soins aux assurés sociaux. Dans ces établissements de santé, il peut être demandé à l'assuré d'attester auprès des services administratifs de son identité à l'occasion des soins qui lui sont dispensés, par la production d'un titre d'identité comportant sa photographie ».

• Circulaire du 10 janvier 2000 relative à l'établissement et la délivrance des cartes nationales d'identité - Chapitre IV

« La carte nationale d'identité a une durée de validité de 10 ans. [...] En revanche, même périmée, elle permet à son titulaire de justifier de son identité tant que la photographie est ressemblante ».

Le biologiste, par ailleurs, demande une reprise du flacon d'urines « collectées » au laboratoire pour la recherche de cannabis, et note que l'échantillon présente une absence presque totale de couleur et d'odeur « *sui generis* ». Il demande l'ajout d'un dosage de créatininurie, dont le résultat se révèle à 2 mmol/L, et la mesure de la densité à 1003. Ces données évoquent une dilution de l'échantillon avec de l'eau.

Voir encadré 3.

Conclusion

Le biologiste est en mesure d'affirmer la tromperie : ce patient, soucieux de préserver son permis de conduire et son emploi n'a manifestement pas hésité à faire venir à sa place une tierce personne, supposée vierge de toute imprégnation chronique éthylique et/ou toxique, et de plus les urines (avec substitution) ont été préalablement diluées.

Le biologiste conscient de l'impact potentiel en termes d'accidentologie, d'un rendu de résultat faussement rassurant pour l'employeur (faux négatif) en informera le médecin du travail et ne rendra aucun résultat au patient pour l'intégralité des tests prescrits. Il mentionnera sur son CR la nécessité d'un nouveau prélèvement, sans pour autant dénoncer la fraude...

Cette démarche professionnelle lui évitera d'avoir à co-assumer une responsabilité en cas d'accident de la route impliquant ce chauffeur.

Voir encadré 4.

Au plan juridique, en cas de doute sur l'identité d'une personne qui se présente pour bénéficier d'un examen biologique, le personnel du laboratoire habilité peut demander une pièce d'identité (mais ne peut pas l'exiger si le patient n'est pas consentant).

En revanche, en cas de refus de celui-ci ou d'absence de pièce d'identité disponible, il est important de notifier dans le compte rendu que l'identité n'a pas pu être vérifiée.

Ainsi, espérons-le, ni la responsabilité civile, ni la responsabilité pénale du biologiste ne pourront être engagées.

Enfin, c'est juste notre avis.

Fabrice Guerber
fabrice.guerber@oriade.fr
Claude Naudin
clnaudin@numericable.fr

Encadré 3

La « triche » sur les recueils d'urines

Trois types de manipulation peuvent être utilisés :

- la manipulation *in vivo* ;
- la substitution de l'échantillon ;
- la manipulation *in vitro*.

Un délai trop court entre la prise de substance et le recueil d'urine pour que la substance ou ses métabolites soient éliminés dans l'urine est le 1^{er} critère à vérifier :

- Cannabis (3 à 70 j) - Morphiniques (1 à 2 j) - Opioïdes synthèse (1 à 7 j)
- Cocaïne (2 à 4 j) - Amphétaminiques (2 à 7 j) - LSD (1 à 2 j)
- Anxiolytiques/Hypnotiques (2 à 3 j) - Cotinine (3 à 8 j)

Pour éviter le dépôt d'une urine apportée et/ou émise par une tierce personne, l'émission doit être faite sur place, dans une pièce sans aucun produit d'entretien tel que javel, détartrant, désodorisant, insecticide, et le flacon doit être aussitôt remis à la sortie des toilettes. Le patient doit laisser ses affaires personnelles au secrétariat.

En cas de doute sur l'authenticité d'un recueil (température du flacon < 32°C (mesurée extemporanément par IR), urines transparentes ou avec présence de mousse ou encore de coloration anormale, le laboratoire peut procéder à une mesure du pH, de la densité et de la créatinine urinaire.

Ces examens, s'ils s'avèrent anormaux, comme un pH < 3 ou > 11, une créatininurie ≤ 5 mmol/L, une densité D < 1007, une forte présence de nitrites (sans leucocytes), permettront de suspecter une dilution intentionnelle de l'échantillon par de l'eau ou l'ajout de substances chimiques à des fins de masquage de la présence de toxiques. Le laboratoire signalera une non conformité, ne rendra pas de résultat et « conseillera » un nouvel examen sur un nouveau recueil conforme aux exigences du laboratoire.

Encadré 4

La responsabilité juridique du biologiste

La démarche d'identitovigilance est un pré-requis à la certification des établissements hospitaliers et sa mise en œuvre doit être relayée au niveau de chaque laboratoire public ou privé.

La prévention des erreurs d'étiquetage au sein du laboratoire vise par exemple :

- la non-dissociation physique des étapes d'enregistrement du dossier patient ;
- le port de bracelets d'identification dans des établissements accueillant des résidents à fonctions cognitives altérées ;
- l'usage d'un mode interrogatif permettant au patient lui-même de décliner son identité ;
- outre ces grands classiques, il convient d'anticiper également des erreurs indépendantes de la volonté des biologistes et des infirmières, lorsque le patient lui-même usurpe son identité.

IN MEMORIAM

C'est dans un silence quasi religieux, expression d'une intense émotion, que les membres du Conseil scientifique de la *Revue Francophone des Laboratoires (RFL)* ont appris, sidérés et incrédules, au cours de leur réunion plénière, que leur amie Martine Tirouche, la rédactrice en chef de la *RFL*, venait de décéder.

Le rôle majeur joué par Martine au profit de notre revue et de notre profession avait d'ailleurs été officiellement reconnu lors des journées EuroMedLab de juin 2015. En effet, au cours de la cérémonie solennelle d'ouverture, François Blanchecotte, président du Syndicat des biologistes, lui avait décerné un «Award» pour sa remarquable carrière comme rédactrice en chef de la *RFL* et d'*Option Bio*, titres phares de la biologie médicale d'Elsevier Masson. Cette distinction était destinée à mettre à l'honneur sa contribution majeure à la promotion de la biologie médicale.

Il va sans dire que, il y a peine un an, cette distinction avait particulièrement réjoui les membres du Conseil scientifique et l'ensemble de l'équipe de la *RFL*. Tout à leur joie, ils ne pouvaient, bien entendu, alors imaginer une disparition aussi inattendue que brutale.

Contrairement aux habitudes qui veulent que les hommages soient dithyrambiques, le mien sera volontairement sobre, voire, pour certains, indigent. En effet, si de là où elle repose, Martine peut nous voir et nous entendre, elle me reprocherait véhémentement de pérorer et de sombrer dans ce qu'elle exécrait le plus, à savoir, la découverte de qualités *post mortem*. Par respect pour sa mémoire, je m'en tiendrais donc à une narration *ad litteram*.

Mais pour ceux qui l'ont connue, et ils sont légion, Martine était incontestablement une personnalité particulièrement attachante

et une professionnelle d'une exceptionnelle qualité qui s'était investie avec passion et générosité dans sa fonction de secrétaire de rédaction chez Labo France, puis de rédactrice en chef de la *RFL* et d'*Option Bio*.

C'était ce que l'on appelle avec admiration et respect, une grande Dame.

Chacun est parfaitement conscient qu'au-delà des membres du Conseil scientifique, c'est l'ensemble du monde de la biologie médicale qui vient de perdre l'une de ses figures les plus emblématiques

Ayant eu personnellement la chance, depuis son arrivée en 1975 à ce qui était alors Labo France, de bien connaître Martine, avec laquelle j'ai pu tisser au cours de ces longues années d'indéfectibles liens d'amitié et de complicité, je peux témoigner de son action, de son efficacité, de sa patience et de son indulgence, de sa disponibilité et de sa pleine réussite dans ses fonctions au sein d'Elsevier Masson et plus particulièrement parmi nous.

Le Conseil scientifique de la *RFL* perd, et l'expression n'est pas usurpée ou de circonstance, un véritable membre de sa famille.

Martine, où que tu sois maintenant, repose en paix. Sois également rassurée, car si tu laisses un grand vide parmi nous, l'ensemble des membres de la *RFL*, unanimes, se feront un devoir de pérenniser du mieux qu'ils pourront la revue qui t'était si chère, seule façon pour eux de t'exprimer modestement leur attachement. ■■

**Pour les membres du Conseil scientifique de la RFL
Professeur Paul Lafargue, président**



Précisions

J'ai lu avec intérêt la prestation de Conseil sur la dénutrition protéino-énergétique [1]. Je me permets ici d'attirer l'attention des lecteurs de la RFL sur quelques inexactitudes et approximations :

- La notion de dénutrition exogène/endogène, introduite par Ferry [2], utilisée dans le temps ne l'est pratiquement plus, simplement parce qu'elle est fautive. Par nature, la dénutrition est endogène. C'est sa cause qui peut être dichotomisée : entre facteurs psychologiques (e.g. dépression), physiopathologiques (e.g. inflammation) ou environnementaux (e.g. isolement social) ;
- Les seuils que vous donnez pour le MNA sont contradictoires (malnutrition avérée si <7 pts, dans le texte ; possibilité de malnutrition si 11 pts ou moins, dans l'encadré 6). En fait, le MNA combine des items qui évaluent le risque de dénutrition et d'autres qui signent une dénutrition [3]. Par conséquent, bien que très utilisé, le MNA peut conduire à des erreurs d'interprétation ;
- Le NRI (encadré 7) n'est pas un index du risque de dénutrition comme indiqué dans le texte mais du risque de complications liées à la dénutrition [4]. C'est d'ailleurs ce qui est écrit dans l'encadré 9. Par ailleurs, en gériatrie, on préfère maintenant [5] le Gériatric NRI (GNRI) dans lequel le poids habituel est remplacé par le poids idéal calculé par la formule de Lorentz [6] ;
- Il n'est pas raisonnable de proposer le bilan d'azote en gériatrie parce que, dans cette population, il est impossible d'avoir un recueil correct des urines de 24h sauf si le malade est sondé, ce qui n'est pas le cas du malade décrit ici.
- Par ailleurs, le calcul des pertes azotées à partir de l'urée donne des résultats souvent faux car ne tient pas compte des pertes ammoniacales très variables [7], en particulier lorsqu'il existe une inflammation ;
- Enfin, un poids très faible est seulement un facteur de risque de syndrome de renutrition inappropriée, il ne l'annonce pas. Ce qui l'annonce est une erreur médicale qui consiste à re-nourrir trop et trop vite un malade très dénutri [8]. ■■

Pr. Luc Cynober

Service de Biochimie, Hôpital Cochin, APHP
et Unité Pédagogique de Nutrition,
Faculté de Pharmacie, Paris Descartes
Correspondance : luc.cynober@aphp.fr

Références

- [1] Naudin C, Guerber F. Prestation de Conseil N°12 sur la dénutrition protéino-énergétique. Rev. Franc. Lab. 2016;46(N°483):8-10.
- [2] Ferry M, Alix E, Brocker P, Constans T, Lesourd B, Mischlich D et al. Nutrition de la personne âgée. Paris : Masson. 2002 ;327 pages. www.mna-elderly.com
- [3] Bernard M, Aussel C, Cynober L. Marqueurs de la dénutrition et de son risque ou marqueurs des complications liées à la dénutrition. Nutr. Clin. Métabol. 2007;21:51-59.
- [4] Cereda E, Pedrolli C. The geriatric nutritional risk index. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2009;12:1-7.
- [5] Bouillanne O, Morineau G, Dupond C, Coulombel I, Vincent JC, Nicolis I et al. Geriatric nutritional risk index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am. J. Clin. Nutr. 2005;82:777-783.
- [6] Rousseau AF, Cynober L, Berger MM. Nutrition du brûlé grave. in: Quilliot D, Thibault R, Bachmann P, Guex E, Zéanandin G, Coti-Bertrand P. Traité de nutrition clinique. Paris : SFNEP. 2016 ;1143-1161.
- [7] Hanachi M, Melchior JC. Syndrome de renutrition. in: Quilliot D, Thibault R, Bachmann P, Guex E, Zéanandin G, Coti-Bertrand P. Traité de nutrition clinique. Paris : SFNEP. 2016;973-986.

BRÈVES



© HBK/Fotolia.com

Le poids des complications du diabète

Une équipe de l'Institut de veille sanitaire (Sandrine Fosse-Edorh, Laurence Mandereau-Bruno, Nolwenn Regnault) fait le bilan de complications du diabète en France en 2013 : infarctus du myocarde, AVC, plaie du pied, amputation d'un membre inférieur, traitement pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), à partir notamment des données de l'Assurance Maladie. En 2013, parmi les 3 millions de diabétiques traités, 11 737 ont été hospitalisés pour infarctus du myocarde, 17 148 pour AVC, 20 493 pour une plaie du pied, 7 749 pour une amputation d'un membre inférieur et 4 256 ont démarré un traitement pour IRCT. Les hommes sont davantage touchés que les femmes par ces complications. Le suivi clinique est plus fréquent chez les sujets les plus favorisés. Les disparités régionales sont fortes, avec incidence plus élevée des complications dans les départements d'outre-mer et certaines régions de métropole, tel le Nord-Pas-de-Calais. Ce bilan des complications rappelle la gravité du diabète : elles sont évitables, restent fréquentes et viennent alourdir les inégalités sociales et territoriales liées au diabète.

www.invs.sante.fr

Alzheimer: l'homocystéine en accusation

Selon une étude publiée en ligne le 19 avril dans le *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, l'homocystéine (HC) plasmatique et son métabolite l'homocystéine thiolactone (HCTL) contribueraient à la pathologie



© rudall30/Fotolia.com

de la maladie d'Alzheimer via l'interaction amyloïde- β ($A\beta$)-fibrinogène. Young Cheul Chung et coll. (Université Rockefeller, New York) ont étudié le rôle spécifique de l'augmentation du taux d'homocystéine dans la physiopathologie de l'Alzheimer : immunohistochimie, angiopathie amyloïde cérébrale, dépôts d' $A\beta$, et leur interrelation à partir de l'examen de cerveaux de patients Alzheimer porteurs ou non d'une hyperhomocystéinémie (HCC). Un modèle animal (souris) de maladie d'Alzheimer a reçu pendant plusieurs mois un régime riche en méthionine pour comprendre la comorbidité Alzheimer-HCC. Chez les patients Alzheimer, les auteurs ont identifié une augmentation des taux de fibrinogène et de dépôts amyloïdes- β dans les vaisseaux et le parenchyme cérébraux. HC et HCTL favorisent la formation de caillots de fibrine et retardent la fibrinolyse, et seraient impliquées dans les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer.

Journée mondiale du paludisme : bilan en amélioration

En 2016, la Journée mondiale du paludisme (*The World Malaria Day*) a eu pour thème ce 25 avril : **End Malaria for Good**, ou **En finir définitivement avec le paludisme**, pléonasme bien compréhensible tant on a cru déjà être près de la fin [finale ?] puis on a déchanté.

Ces mots d'ordre, pour l'OMS, reflètent l'effort constant pour éradiquer le paludisme des pays où il reste endémique, et également la vision d'un monde qui en est exempt, selon le rapport *Stratégie technique mondiale contre le paludisme 2016-2030*. Adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015, elle vise à réduire considérablement la charge mondiale du paludisme d'ici 2030. Ses objectifs sont les suivants :

- réduire d'au moins 90 % le taux de nouveaux cas de paludisme ;
- réduire les taux de mortalité d'au moins 90 % ;
- éliminer la maladie dans au moins 35 pays ;
- prévenir la résurgence du paludisme dans tous les pays exempts de la maladie.

Plus d'un siècle d'efforts de maîtrise mondiale du paludisme a permis son élimination dans 24 pays (constat 1987), efforts accentués ces dix dernières années.



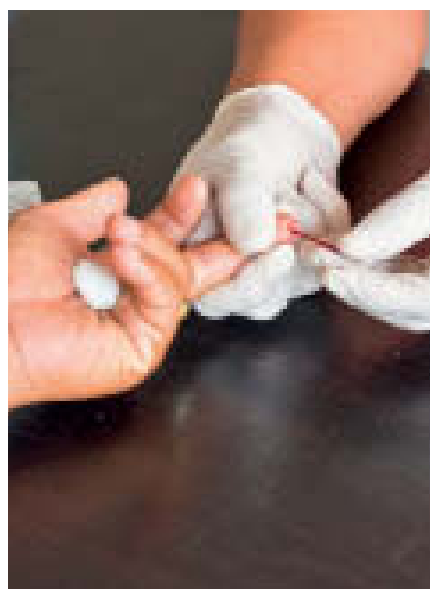
© VISUALS UNLIMITED / BSIP

En 2014, 16 autres pays rapportaient un bilan négatif de l'incidence annuelle du paludisme et 33 autres en 2015 rapportaient moins de 1 000 cas annuels. Au total, 57 pays ont réussi à réduire d'au moins 75 % les nouveaux cas de paludisme. Le calendrier pour 2016-2030 est aligné sur le *Programme de développement durable à l'horizon 2030*, qui est le nouveau cadre de développement mondial approuvé par l'ensemble des états membres des Nations Unies. Selon le *Rapport sur le paludisme dans le monde 2015* de l'OMS, le nombre de cas de paludisme et de décès dans le monde a fortement baissé depuis 2000. Des progrès ont pu être accomplis grâce au développement massif d'outils efficaces de prévention et de traitement du paludisme, tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticide (environ 1 milliard distribuée depuis 2005), les tests de diagnostic et les médicaments antipaludiques (environ 1 milliard de traitements à base d'artémisinine distribués depuis 2005).

Cette Journée mondiale fut l'occasion de souligner les progrès réalisés en matière de lutte contre le paludisme et ses traitements et de confirmer l'engagement de tous les pays-membres (pays touchés et pays donateurs) à poursuivre l'investissement pour accélérer les actions de lutte contre cette maladie mortelle. Pour atteindre les cibles de la *Stratégie technique mondiale*, les niveaux actuels d'investissements dans la lutte contre le paludisme devront tripler, et atteindre 8,7 milliards de dollars par an d'ici à 2030 ! Dans le monde 3,2 milliards de personnes sont exposées au paludisme, auquel on a imputé 438 000 décès dans le monde en 2015 (839 000 en 2000)... ■■

J.-M. M.

Sources : www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/fr/
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/176720/1/9789242564990_fre.pdf?ua=1



© kurapy/Fotolia.com

Autodépistage précoce du VHC, une chance d'en guérir

TOYO®, test homologué disposant du marquage CE, est le premier test rapide d'orientation diagnostique (TROD) pour le dépistage du portage du virus de l'hépatite C (VHC), disponible depuis mai en France, proposé par le laboratoire français Nephrotek.

Susceptible d'être utilisé en prévention primaire, notamment dans un cadre associatif dûment formé, avant éventuelle confirmation dans un laboratoire de biologie médi-

cale, des complications du portage viral avant qu'il évolue, le TROD-VHC détecte les anticorps anti-VHC sur sang total, sérum ou plasma. Le prélèvement d'une goutte de sang capillaire digital se pratique avec une microlancette à usage unique, le sang est recueilli à l'aide de la pipette fournie dans le dispositif. Après ajout de diluant (également fourni), l'échantillon est placé sur une plaquette réactive. Le résultat peut être lu en 15 minutes, sur l'apparition de bandes colorées : une seule bande rouge dans la zone C indique que le test est négatif, deux bandes, l'une dans la

zone C, l'autre dans la zone T, témoignent de la présence d'anticorps anti-VHC, le test est positif. Si aucune bande n'apparaît ou si une seule bande apparaît mais dans la zone T, le test n'est pas validé et doit être répété avec un autre dispositif.

Selon les données rapportées par Nephrotek, TOYO® affiche des performances remarquables, tant en sensibilité (100 %) que de spécificité (100 %), de valeur prédictive positive (100 %) et de valeur prédictive négative (100 %).

On estime généralement qu'il existe un déficit du dépistage du VHC en France. D'une part, nous a-t-on rappelé, jusqu'en 2014, les recommandations de dépistage de l'infection à VHC ciblaient uniquement les sujets à risque, en particulier les usagers de drogues injectables (UDI). En fait, comme antérieurement pour le VHB [l'HVC s'appelait alors non A-non B], on constate

que l'éventail des sujets à risque est beaucoup plus large : il concerne en fait tous les sujets qui ne connaissent pas leur statut sérologique, en particulier des hommes de 60 à 80 ans ne se considérant pas à risque, ont expliqué les spécialistes lors de cette présentation.

Cela montre les limites des recommandations, ce qu'avaient bien compris les LBM de ville en proposant il y a quelques années, à plusieurs reprises, un dépistage gratuit du portage du VHC. Les recommandations ont évolué sur la base d'un rapport des hépatologues (Dr Daniel Dhumeaux et coll.) préconisant le dépistage ciblé plus celui d'autres catégories de la population générale : femmes enceintes dès la première consultation prénatale, hommes de 18 à 60 ans, que soit ou non avérée une exposition à un risque, afin de permettre

une prise en charge plus précoce des porteurs du virus.

Car il y a forcément *une perte de chance* de guérir ou d'éliminer le virus sans dépistage précoce, alors que les traitements actuels, antiviraux à action directe (AAD), ont complètement bouleversé le pronostic de l'infection à VHC depuis 2013. On évoque jusqu'à 95 % de guérisons ! Encore faut-il que les sujets qui peuvent en bénéficier soient dépistés à temps. Un *autotest* VHC doit être compris comme la première démarche pour donner leur chance à ceux et celles qui, jusqu'alors, ne se sentaient pas concernés par cette hépatite. Contre laquelle des travaux expérimentaux préparent un vaccin... ■■

J.-M. M.

Source: Nephrotek. www.nephrotek.fr

Traitement de l'HVC : moins de candidats à la greffe hépatique

C'est une évidence, encore fragile : les nouveaux traitements antiviraux de l'hépatite à virus C (VHC) réduisent les besoins en transplantations hépatiques de patients ayant subi des lésions dues à l'infection chronique.

C'est ce qu'indique une étude présentée au Congrès international du foie (*International Liver Congress*) à Barcelone, par le Dr Luca Belli, hépato-gastro-entérologue italien (Hôpital Niguarda, Milan). Ces données sont préliminaires, en attente de publication dans une revue médicale de référence. L'étude rétrospective menée dans 11 centres de transplantation hépatique entre février 2014 et février 2015, concernait des patients VHC-positifs avec cirrhose décompensée mais sans carcinome hépatocellulaire.

L'étude a porté sur 134 patients européens consécutifs en liste d'attente pour transplantation hépatique. Ils étaient traités par des associations d'antiviraux d'action directe (DAA, *direct-acting antiviral drugs*), à but de guérison de l'infection. Selon les constatations, 35 % des patients ont été améliorés au point qu'il n'était plus urgent d'envisager une transplantation hépatique, et 20 % se portaient tellement mieux (*got so much*

better) qu'ils ne nécessitaient plus de greffe et ont pu être rayés des listes d'attente (*delisted*) !

Pour L. Belli, ces résultats des DAA de *seconde génération* sont très encourageants, mais il faut rester prudent à ce stade car on ne peut encore évaluer la durée de cette amélioration clinique. Les hépato-gastro-entérologues appellent donc à l'organisation d'autres études dans le monde pour évaluer si les listes d'attente de greffe peuvent être modifiées par le recours aux DAA. Il est en effet essentiel d'évaluer le risque à long terme de décès, de lésions et de cancer hépatiques en fonction des traitements proposés à ces patients en attente.

Chez les patients répondeurs aux antiviraux on a noté une régression ou une amélioration de l'ascite et de l'encéphalopathie à 24 semaines après le début des traitements. Tous les scores cliniques de gravité se sont améliorés.

Présent à Barcelone, le Dr Laurent Castera (Hépatologie, Hôpital Beaujon, Paris), secrétaire général de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL), note : « *Il peut résulter, en traitant ces patients avec les antiviraux d'action directe, que ceux ayant un besoin urgent d'une transplantation du foie puissent recevoir le don d'organe dont ils ont besoin, avec*



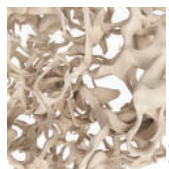
une réduction potentielle du nombre de décès survenant chez les patients en liste d'attente ». Sous-entendu : on peut s'attendre à ce qu'il y ait davantage de greffons pour ceux qui échappent aux DAA, compte tenu du stade avancé [point de non-retour] de leur hépatopathie. ■■

J.-M. M.

Source: Health Day News

BRÈVES

Ostéoporose: les hommes aussi, mais...



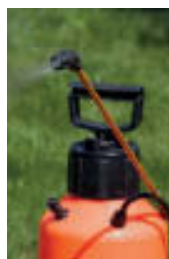
© Sebastian Kautzki / Fotolia.com

Contrairement aux femmes, les hommes ne bénéficient pas du dépistage en routine du risque d'ostéoporose ou d'ostéopénie, donc ne bénéficient pas du traitement et ne prennent pas les mesures d'hygiène de vie nécessaires à protéger la santé osseuse. Ce constat n'est pas qu'américain : un peu partout dans le monde l'ostéoporose est essentiellement vue comme un problème de femmes... Celles-ci bénéficient d'un dépistage systématique, entre leur médecin traitant et leur gynécologue, et entreprennent les examens de densité osseuse aux moments-clés de leur âge, alors que les hommes ont moins de probabilité de les obtenir de leur médecin traitant et ne reçoivent pas à temps les traitements préventifs similaires à ceux des femmes. Aux USA, 1,5 million d'hommes de plus de 65 ans seraient ostéoporotiques et 3,5 millions ostéopéniques. Dès 50 ans, les hommes devraient subir chaque année la recherche des facteurs de risque d'ostéoporose : usage de stéroïdes, troubles digestifs, traitements du cancer de prostate, abus d'alcool.

Source : Dr Mary Ruppe, communiqué de presse, Methodist Hospital, Houston (Texas)

Le glyphosate peu susceptible d'un risque de cancer

La réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPR : Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues) à Genève du 9 au 13 mai, a



© o111e1g1 / Fotolia.com

conclu que le glyphosate est « peu susceptible d'entraîner un risque de cancer chez l'Homme à la suite d'une exposition *via* l'alimentation ». Cette réévaluation du glyphosate était prévue, basée sur les recommandations de la JMPR 2015. C'est le GTF (*Glyphosate Task Force*), un organisme de l'OMS, qui conclut que ce pesticide ne présenterait pas de risque. Pour Richard Garnett, président de ce groupe de travail, « le GTF ne s'est pas déclaré surpris » que la JMPR ait conclu que le glyphosate présente une toxicité aiguë très faible et qu'il n'est pas associé à des effets génotoxiques dans une écrasante majorité d'études effectuées sur des mammifères. Conclusion : le glyphosate est peu susceptible d'entraîner un risque de cancer chez l'Homme suite à une exposition *via* l'alimentation. Le GTF est un consortium de sociétés unissant ressources et efforts afin de renouveler l'autorisation du glyphosate en Europe.

www.glyphosate.eu

Bactériophages contre *Pseudomonas aeruginosa*



© jarun011 / Fotolia.com

AmpliPhi Biosciences une biotech américaine de San Diego (Californie), leader dans le développement de traitements antibactériens basés sur l'utilisation de bactériophages (dit phages), a présenté lors du Congrès européen de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ECCMID), les premiers résultats de cette stratégie contre des germes antibiorésistants.

La cible du bactériophage AB-PA01, développé par AmpliPhi, était *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose (*cystic fibrosis*). Le laboratoire a présenté des données *in vitro* et *in vivo* de son phage pour l'instant expérimental.

Ces données ont montré qu'AB-PA01 a été capable d'infecter et de tuer 87,8 % des 369 isolats *P. aeruginosa* auxquels il a été soumis dans un groupe de patients mucoviscidosiques. Le phage a également démontré son activité sur 83 % de 60 isolats de *P. aeruginosa* chez des sujets non mucoviscidosiques. Au total AB-PA01 s'est montré actif *in vitro* sur 87,2 % des 429 isolats testés, y compris des bactéries multirésistantes (BMR) et des germes sensibles. Enfin, sur un modèle murin d'infection pulmonaire aiguë tous les phages administrés ont démontré une activité similaire à celle du meropénème. « La plupart des patients atteints de mucoviscidose souffrent d'infections respiratoires chroniques et sont souvent porteurs de BMR, d'où la morbi-mortalité de la mucoviscidose, a souligné M. Scott Salka, DG d'AmpliPhi Biosciences. Le besoin de traitements alternatifs [aux antibiotiques] est urgent car chez ces patients les populations bactériennes sont devenues progressivement résistantes aux antibiotiques à large spectre ». AB-PA01 pourrait répondre, selon la formule de l'OMS, à un fort besoin non satisfait (*great unmet need*) chez ces patients, estime-t-il.

Au congrès ECCMID, le Dr Sandra Morales, vice-présidente, recherche d'AmpliPhi, a présenté une communication affichée : *Bacteriophage therapy for the treatment of P. aeruginosa infections in cystic fibrosis patients*, disponible sur le site du laboratoire¹. « Notre recherche a ciblé le développement d'un cocktail de phages doté d'une activité suffisamment large pour contrer la résistance bactérienne observée avec les phages individuels », a-t-elle précisé. Les BMR et la constitution de biofilms bactériens sont des problèmes croissants actuels.

Rappel d'AmpliPhi Biosciences : les bactériophages sont des virus « naturels » hautement spécifiques des bactéries qu'ils infectent, ils peuvent tuer rapidement leur hôte en amplifiant eux-mêmes leur action et sont insensibles à l'antibiorésistance et peuvent désagréger les biofilms en y pénétrant pour s'y répliquer et agir *in situ*. Or les biofilms constituent une ligne majeure de défense des bactéries et de l'antibiorésistance.

AmpliPhi Biosciences Corporation développe des programmes de bactériophages visant les infections à BMR, avec actuellement un essai clinique de phase 1 d'AB-SA01 pour le traitement de la rhinosinusite chronique à *Staphylococcus aureus* (résultats attendus cette année). La biotech développe également des phages ciblant *Clostridium difficile*. ■

J.-M. M.

¹<http://www.ampliphio.com/events-and-presentations.html>

Pilule du lendemain pour les scolaires : conditions de délivrance

Un décret paru au Journal officiel du 28 mai 2016 précise les conditions de délivrance, en milieu scolaire, de la contraception d'urgence, dite *pilule du lendemain* aux élèves mineures ou majeures¹.

Ce décret intervient en application de la loi du 26 janvier 2016 dite *de modernisation de notre système de santé*. Cette loi a contribué, d'une part à supprimer la condition de détresse caractérisée pour justifier l'accès à la contraception d'urgence, d'autre part à autoriser les infirmiers/ères scolaires des collèges et lycées à distribuer et faire utiliser, dans les cas d'urgence, la pilule du lendemain aux élèves mineures et majeures.

Ce libre accès se fait sous certaines conditions. Ainsi la décision et le geste de délivrer cette contraception devront être précédés

d'un entretien avec l'élève qui la sollicite, ceci étant destiné à permettre à l'infirmier/ère d'évaluer l'urgence de la situation. Il est essentiel en outre d'expliquer à la jeune fille que la *pilule du lendemain* ne constitue pas une méthode régulière de contraception et qu'elle risque de ne pas être efficace dans tous les cas. L'élève est également informée que ce médicament ne peut pas lui être administré de manière répétée et surtout que son recours ne peut pas être banalisé.

L'infirmier/ère s'assure de la prise effective par l'élève du médicament, du respect de la posologie, de son accompagnement psychologique et veille à la mise en œuvre d'un suivi médical, notamment par une orientation vers un centre de planification ou d'éducation familiale. On sait que la demande d'une pilule du lendemain a souvent pour origine la méconnaissance des moyens de contra-

ception, ignorance fréquemment attribuable aux deux partenaires...

Il est proposé aux élèves mineures, qui peuvent le refuser, un entretien avec l'un de leurs parents ou leur représentant légal sur la démarche d'aide et de conseil mise en œuvre. Avant ces nouvelles mesures législatives, la contraception d'urgence pouvait être administrée à des élèves du second degré uniquement lorsqu'un médecin, une sage-femme ou un centre de planification ou d'éducation familiale n'était pas immédiatement accessible. Leur objectif est surtout d'éviter les *grossesses-accidents* et les demandes d'IVG juvéniles, qui peuvent compromettre la fertilité ultérieure. ■■

J.-M. M.

1. Lien JO : www.legifrance.gouv.fr

BRÈVES

Formation d'os: preuve par le téraparatide

Une équipe de l'Université Columbia à New York (Felicia Cosman et coll.) a entrepris une étude originale pour confirmer qu'une molécule favorisant la reconstitution de l'os, le téraparatide (Forteo®, Lilly) active l'ostéof ormation. Chez 25 femmes (âge moyen : 71,5 ans) et 15 hommes (68,9 ans) candidats à une prothèse de hanche pour fracture du

col du fémur, 2 groupes ont été constitués, l'un recevant une injection sous-cutanée de téraparatide (20 mcg/j), l'autre un placebo, ceci quarante jours avant la pose de la prothèse de hanche. Au moment de l'intervention on a procédé à l'ablation du col du fémur, qui a subi plusieurs coupes et dont les tissus ont été colorés et examinés. Au total 4 types de membranes osseuses ont été analysés pour évaluer le taux d'ostéof ormation par le traitement. Constaté : tous les tissus osseux ont bénéficié d'un remodelage par comparaison avec les tissus des sujets du groupe placebo. Chez les sujets traités on notait aussi l'augmentation des biomarqueurs de l'ostéof ormation (PINP, ostéocalcine).

Source : *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;doi:10.1210/jc.2015-3698.

Hypogonadisme masculin: des anticorps impliqués

Une recrudescence de la chute de la testostérone sérique liée à l'âge est diagnostiquée chez nombre d'hommes, avec des taux bas/inappropriés de gonadotrophines,

suggérant une étiologie hypothalamo-hypophysaire, selon une équipe de la *Harvard Medical School* (Adriana Ricciuti et coll., Boston). Des (auto)anticorps spécifiques contre les gonadotrophines ont été isolés chez des hommes âgés explorés pour hypotestostéronémie, le problème étant de savoir si ces anticorps sont impliqués dans la baisse des taux de testostérone avec l'avance en âge. Cette recherche a été effectuée chez 182 hommes: les uns d'au moins 65 ans avec une testostéronémie basse (n = 100), les autres de 18 à 50 ans eugonadiques (n = 32). Il s'agissait de comparer entre les 2 groupes la prévalence des anticorps anti-gonadotrophines. Celle-ci a été confirmée par immunofluorescence chez les hommes âgés avec testostérone basse et non dans le groupe-contrôle. Pour les auteurs, ce constat pourrait contribuer à expliquer le déclin de la testostéronémie avec l'âge.

Source : *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;doi:10.1210/jc.2016-1016.



Un vaccin palu de longue durée

Un vaccin expérimental contre le paludisme protège à long terme des adultes sains à partir de l'immunisation, ce qui justifie son expérimentation dans des essais élargis.

Le vaccin PfSPZ, développé par le Laboratoire Sanaria (Rockville, Maryland), avec le soutien du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), l'un des pôles médicaux des NIH, est préparé à partir de sporozoïtes vivants atténués (*weakened*) de *P. falciparum*. Précédemment, précise un article *on line* de *Nature Medicine* (9/5/2016), on avait montré que PfSPZ assure une protection de 3 semaines après immunisation.

L'équipe du NIAID (Dr Robert A. Seder et coll., *University of Maryland School of Medicine*) visait une protection par un vaccin actif fiable à long terme contre le paludisme (*malaria*) pour les populations (enfants, adultes) des pays d'endémie, les armées et les voyageurs.

L'essai de phase 1 réalisé au Centre clinique des NIH à Bethesda (Maryland) et au Centre médical de l'Université du Maryland, concernait des adultes sains de 18 à 45 ans n'ayant jamais eu de paludisme. Au total, 57 volontaires, organisés en petits groupes d'essais différents, ont reçu le vaccin PfSPZ, 32 non vaccinés constituant le groupe-contrôle.

Pour vérifier si le nombre de vaccinations influence le taux de protection, des volontaires ont reçu 3 ou 4 injections intraveineuses (IV) à dose plus élevée que celle précédemment testée. Pour comparer les différentes voies d'administration, un groupe a reçu 4 injections intramusculaires (IM) à une dose 10 fois plus élevée que la dose intraveineuse.

Pour évaluer la protection à court terme, les vaccinés ont été exposés à la piqûre de moustiques vecteurs 3 semaines après vaccination. Des échantillons sanguins ont été prélevés pour doser la parasitémie. Sur 9 sujets ayant reçu 3 doses IV, 3 n'avaient pas de parasitémie détectable. Sur les 9 sujets ayant reçu 4 doses IV, 7 n'avaient pas de parasitémie détectable. Sur les 8 sujets ayant reçu 4 doses IM, 3 seulement apparaissaient protégés.

Pour les expérimentateurs ces résultats montrent que 4 doses IV confèrent une meilleure protection que 3 doses et que l'immunisation par voie IM.

Enfin pour évaluer la protection à long terme, 11 volontaires ont reçu 4 doses IV et ont été exposés à des moustiques vecteurs 21-25 semaines après vaccination. Six de ces 11 sujets n'avaient pas de parasitémie détectable.

Puis 5 des sujets qui avaient reçu 4 doses IV ont été exposés aux moustiques vecteurs à 59 semaines, aucun n'a développé de parasitémie : il s'agit de la première preuve de la protection à long terme par le vaccin PfSPZ, concluent les expérimentateurs.

Aucun effet indésirable sérieux n'a été enregistré au cours de l'essai. L'équipe du NIAID va tester sur de plus longue durée des doses supérieures, puisque la protection conférée par le vaccin apparaît dose-dépendante, mais elle précise l'intérêt de savoir si PfSPZ protège contre d'autres souches de *P. falciparum* [que celles utilisées lors des essais].

En 2015 on a enregistré environ 214 millions de nouveaux cas de paludisme et 438 000 décès, la plupart chez des enfants africains de moins de 5 ans... ■■

J.-M. M.

Source : *NIH Research Matters*, 17/5/2016.

Virus Zika : test urinaire mieux que sérique

Les CDC ont publié des recommandations concernant le dépistage urinaire du virus Zika, après la découverte que l'ARN viral peut être détecté à taux élevés sur une longue période sur des échantillons d'urine, comme l'a signalé une étude récente parue dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire MMWR (*Morbidity & Mortality Weekly Report*) des CDC¹.

Les résultats de tests [conduits au Laboratoire du Bureau de la santé publique du Département de la santé de Floride] suggèrent que l'urine peut être un type de spécimen à préférer pour identifier la maladie aiguë à virus Zika, indiquent le Dr Andrea M. Bingham et coll. (Département de la santé de Floride) dans cette publication. Les taux de détection à partir de l'urine étaient plus élevés que ceux à partir du sérum, même durant les tout premiers jours après apparition des symptômes et se maintenant durant 5 jours, alors qu'aucun échantillon sérique testé dans

cette évaluation ne montrait pas d'ARN détectable.

AM Bingham et coll. ont réalisé une PCR en temps réel sur des échantillons d'urine de 70 patients porteurs de l'infection à virus Zika. L'ARN viral a été détecté sur 65 échantillons collectés entre 24 h et 20 jours après émergence des symptômes. Des tests à la fois sur 66 échantillons urinaires et sériques, y compris de femmes enceintes, ont montré que près du double des patients avaient des taux détectables du virus dans les échantillons urinaires vs les échantillons sériques (92 % vs 47 %).

Parmi les 55 patients prélevés durant les 5 premiers jours après apparition des symptômes, 95 % avaient une charge virale détectable dans les urines vs 56 % dans l'échantillon sérique. Au-delà des 5 jours en question 82 % des échantillons urinaires étaient positifs, aucun des échantillons sériques, et on a également pu vérifier que les échantillons salivaires étaient davantage positifs que les échantillons sériques, etc. Sur la base de ces résultats, les CDC recommandent que la recherche du diagnostic du

portage du virus Zika soit réalisée sur des échantillons urinaires prélevés chez des cas suspects mais pas au-delà de 14 jours après émergence des symptômes, et parallèlement à un prélèvement sérique recueilli moins de 7 jours après cette émergence. Ces recommandations sont susceptibles d'actualisation.

La possibilité de confirmer que l'apparition d'une symptomatologie récente a pour cause le virus Zika et non un autre Flavivirus grâce à la détection de son ARN est importante, compte tenu des limites dans l'interprétation des résultats de la sérologie chez des sujets ayant eu une précédente infection à Flavivirus, concluent les auteurs. Cette possibilité est aussi importante chez la femme enceinte dont la surveillance étroite pergravidique est recommandée lorsqu'il y a confirmation de portage viral. ■■

J.-M. M.

1. Bingham AM, et coll. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;doi:10.15585/mmwr.mm6518e2. CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;doi:10.15585/mmwr.mm6518e1. Centers for Disease Control & Prevention.

Vaccination contre la dengue : grandes manœuvres aux Philippines

Début avril, le groupe Sanofi et sa division Sanofi Pasteur ont annoncé le lancement du premier programme de vaccination contre la dengue aux Philippines, en collaboration avec le Département de la Santé (DoH) de ce pays, avec le projet de vacciner au moins un million de jeunes des écoles publiques. Les Philippines sont très impliquées dans la prévention de la dengue.

Le vaccin tétravalent Dengvaxia® de Sanofi Pasteur a été approuvé fin décembre 2015 par les Philippines pour les sujets de 9 à 45 ans, pour la prévention de la dengue due aux quatre sérotypes. D'après les résultats des essais cliniques, le vaccin a montré sa capacité à éviter 80 % des hospitalisations et 93 % des épisodes de dengue sévère, notamment les formes hémorragiques à risque léthal. Outre pour le secteur public, le vaccin français est également disponible dans le secteur privé aux Philippines.

À l'occasion de ce lancement de la campagne de vaccination, le premier dans le monde, Olivier Charneil, vice-président de Sanofi Pasteur, a tenu à souligner l'implication de la communauté médicale et sanitaire dans le développement de Dengvaxia®, avec des études cliniques qui ont impliqué plus de 40 000 sujets dans 15 pays. Les Philippines ont décidé d'intégrer le vaccin dans leur stratégie de maîtrise de la dengue, qui constitue une menace majeure de santé publique pour ce pays.

Plus largement, l'Asie supporte 70 % du fardeau de santé qu'est la dengue. Rien qu'aux Philippines 200 000 cas de dengue ont été déclarés en 2013 (dernier bilan le plus complet). Selon une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* le 24 mars, les Philippines connaissent la plus haute incidence de la dengue parmi les dix pays endémiques qui ont participé aux essais d'efficacité de Dengvaxia®.

Outre les Philippines, le vaccin français est également enregistré au Mexique, au

Brésil et au Salvador (au 4 avril). Les procédures d'enregistrement sont en cours dans les autres pays où la dengue pose ce même problème de santé publique. Dengvaxia® est le résultat de plus de 20 ans d'études et de recherches. Après les études de phase 1 et 2, le vaccin a confirmé son efficacité lors de la phase 3 en 2014. Les Philippines ont participé aux trois phases.

Les résultats de la phase 3 (dernière étape avant la certification réglementaire) peuvent être retrouvés dans le *New England Journal of Medicine* du 27 juillet 2015. Ils confirmaient l'efficacité clinique du vaccin à éviter les hospitalisations et jusqu'à 93 % des cas sévères de dengue. Dengvaxia® est le premier vaccin ayant obtenu son brevet pour la prévention de la dengue dans le monde. Il est préparé sur le site français de production de Sanofi Pasteur. ■■

J.-M. M.

Source: Sanofi.

BRÈVES

Quand il y a overdose de chimiothérapie



© michaelcourtney / Fotolia.com

Premier et seul médicament destiné à traiter les patients ayant été surdosés en chimiothérapies (5-fluoro-uracile/5-FU, capécitabine), ou les patients montrant précocement une toxicité sévère ou à risque léthal (cardiaque, cérébrale) ou ayant des réactions indésirables (tractus digestif, neuropathie) dans les 96 h suivant leur administration, Vistogard® (uridine triacétate, Wellstat Therapeutics) a été approuvé par la FDA après une revue prioritaire. Le risque toxique léthal du 5-FU survient s'il a été administré à une dose ou à un rythme plus grands que prévus, ou quand un patient a un terrain génétique perturbant le métabolisme du médicament anticancéreux, ou une clairance anormale du produit ou d'autres facteurs qui augmentent le risque de toxicité. Le 5-FU est une chimiothérapie essentielle pour le traitement de tumeurs : côlon, pancréas, estomac, œsophage, sein, tête et cou. La capécitabine est une chimiothérapie orale, prodrogue du 5-FU.

Information : www.vistogard.com

Béloranib, médicament orphelin pour maladie rare



© PointImages / Fotolia.com

Le traitement du syndrome de Prader-Willi, maladie rare, s'est enrichi de nouvelles molécules alors qu'il était un peu désarmé. Après le setmélanotide (Laboratoire Rhythm), le Laboratoire Zafgen a testé le béloranib, (un MetAP2 inhibiteur) pendant 6 mois chez l'adulte.

On a observé une réduction significative du poids corporel (toujours excessif) et du comportement hyperphagique des patients *vs* placebo. Selon Zafgen, le béloranib est le premier candidat-médicament à démontrer un impact à la fois sur le poids corporel et l'hyperphagie. L'étude de phase 3 concernait 107 adultes (âge moyen : 20 ans ; BMI moyen : 40 kg/m² ; score de comportement hyperphagique : 16,9) : 74 % des patients ont terminé l'étude de 26 semaines, qui testait deux posologies : 1,8 mg ou 2,4 mg en sous-cutané deux fois par semaine contre placebo. La posologie à 2,4 mg a permis une réduction de 8,2 % du poids et de 6,3 points du score hyperphagique, la posologie a permis une réduction de 9,45 % et de 7 points respectivement, *vs* placebo (P = 0,0003). Conclusions : sûr et efficace.

Source : *Healio Endocrinology*



© SwapanFotolia.com

Du traitement de l'HTA à celui de tumeurs cérébrales

Un médicament se voit assigné réglementairement dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) au traitement d'une seule pathologie. Rien n'interdit à des équipes de pharmacologie de recherche dans ce médicament un effet thérapeutique dans une autre pathologie humaine.

C'est le cas dans une collaboration internationale conduite par le Laboratoire des neurosciences Paris-Seine (Marie-Pierre Junier, Hervé Chneiweiss et coll., CNRS/INSERM/Université Pierre-et-Marie Curie/UPMC), qui a testé le principe actif d'un antihypertenseur, la prazosine (antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques), dans les gliomes, tumeurs cérébrales dont on estime les traitements peu efficaces¹.

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes, 4^e cause de décès par cancer chez l'adulte, la 2^e chez l'enfant. Le problème des traitements actuels est la résistance des gliomes, dotés d'une capacité de résurgence à partir d'un petit nombre de cellules tumorales : les cellules initiatrices de gliome, les GIC, analogues à des cellules-souches, que l'équipe internationale a ciblées.

L'étude d'une molécule connue dans une autre indication permet de développer à moindre coût et plus vite de nouveaux principes actifs. Ainsi 1 200 molécules ont été testées sur des cellules-souches neurales humaines normales et sur des GIC issues de tumeurs agressives. Douze d'entre elles présentaient un effet toxique sur les GIC sans effet sur les cellules normales. La plus efficace était la prazosine. Testée sur des souris porteuses de GIC, elle a permis une nette régression des tumeurs et augmentation de la survie de plus de 50 %.

Dans l'HTA, la prazosine agit *via* des récepteurs vasculaires, récepteurs qui n'existent pas sur les GIC : elle agit donc *via* une autre voie.

Les chercheurs ont ainsi identifié une molécule de signalisation intracellulaire, la PKCδ, surexprimée dans les GIC par rapport aux cellules-souches neurales normales. En présence de la prazosine, elle est clivée uniquement dans les GIC, ce qui conduit à leur apoptose.

Pour vérifier ces résultats, des essais cliniques vont commencer. S'ils sont concluants, la molécule pourrait être rapidement associée aux traitements actuels des tumeurs cérébrales. Les chercheurs ont identifié d'autres cellules cancéreuses avec signalisation altérée de la PKCδ : celles du cancer colorectal, pancréatique, hépatique. La compréhension de l'activité de la prazosine sur une voie de signalisation commune à divers types de cancers peut ouvrir sur de nouveaux traitements d'autres cancers. ■■

J.-M. M

Source : CNRS Communication

Note : 1. The anti-hypertensive drug prazosin inhibits glioblastoma growth via the PKCδ-dependent inhibition of the AKT pathway, Suzana Assad Kahn, Silvia Lima Costa, Sharareh Gholamin, Ryan T. Nitta, Luiz Gustavo Dubois, Marie Fève, Maria Zeniou, Paulo Lucas Cerqueira Coelho, Elias El-Habr, Josette Cadusseau, Pascale Varlet, Siddhartha S. Mitra, Bertrand Devaux, Marie-Claude Kilhoffer, Samuel H. Cheshier, Vivaldo Moura-Neto, Jacques Haiech, Marie-Pierre Junier, Hervé Chneiweiss. *EMBO Molecular Medicine*, en ligne le 4 avril 2016. DOI: 10.15252/emmm.20150542. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/emmm.201505421/abstract>

LIVRES

Inventer le don de sperme

Entretiens avec Georges David, fondateur des Cecos

C'est l'histoire du premier système de don de gamètes en France, le Centre d'étude et de conservation des œufs humains et du sperme (CECOS), créé en 1973 en réponse à la stérilité masculine. Son fondateur, le Pr Georges David [à l'époque à l'Hôpital de Bicêtre], membre de l'Académie nationale de médecine et membre correspondant de l'Académie des sciences, ancien membre du Comité consultatif national d'éthique évoque l'apparition d'un service professionnel spécialisé, la mise en place de pratiques et de savoir-faire, ainsi que les conditions ayant permis sa reconnaissance par les pouvoirs publics. Georges David témoigne ici avec Fabrice Cahen, historien, chargé de recherches à l'Institut national d'études démographiques, et Jérôme van Wijland conservateur des bibliothèques et directeur de la bibliothèque de l'Académie de médecine.

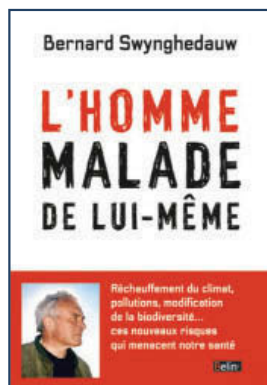


Georges David raconte : « En 1970 la reproduction était encore considérée comme un sanctuaire, on n'était pas encore complètement sorti du 19^e siècle. D'où l'inquiétude du directeur de Bicêtre quand je lui avais annoncé que j'allais monter un laboratoire s'occupant du sperme. - Comment obtient-on le sperme ? m'avait-il demandé ! Je lui avais répondu qu'on n'avait encore rien inventé de plus efficace que la masturbation. - Et cela se pratiquera ici ? avait-il alors renchéri non sans inquiétude... Ma réponse avait été qu'il était indispensable de pouvoir analyser le sperme dès l'obtention de l'éjaculat, pour observer dans les meilleures conditions possible la vitalité des spermatozoïdes... » ■■

Éditions MatièreLogiques, collection
Épistémologie de la médecine et du soin.
www.materiologiques.com

L'homme malade de lui-même

Il n'y a pas que le climat qui change ! Face aux nouvelles menaces, il devient urgent de protéger notre santé. Les activités humaines bouleversent l'environnement de la planète, modifiant aussi notre santé. En 60 ans, 300 maladies infectieuses nouvelles sont apparues, tel sida, l'incidence de maladies allergiques comme l'asthme ou les maladies auto-immunes, tel le diabète de type 1, ont doublé, voire triplé. La liste des polluants ne cesse d'augmenter, et avec eux des maladies qui leur sont peut-être liées. L'auteur montre l'impact de l'Homme sur sa santé. Il accorde une place particulière aux bactéries de l'intestin, indispensables à notre survie et dont l'écologie est elle aussi perturbée par nos modes de vie.



bée par nos modes de vie. Comment comprendre l'émergence de nouvelles maladies et s'en prémunir ? L'espèce humaine peut-elle s'adapter aux changements qu'elle a provoqués ? C'est à ces questions que répond l'auteur, il dessine une discipline naissante : l'approche écologique de la santé. Bernard Swynghedauw, médecin et directeur de recherches émérite à l'INSERM, a présidé un groupe de travail de l'Académie de médecine sur les conséquences médicales du changement climatique, il est membre du groupe Adaptation et Prospective du Haut Conseil de la Santé publique. ■■

Éditions Belin. www.editions-belin.com

AGENDA

septembre-novembre 2016

European congress
of virology/ESCV

14-17 septembre 2016

Lisbonne

www.escv.org

European congress of cytology

2-5 octobre 2016

Liverpool

www.britishcytology.org.uk

Parcours de soin & risque infectieux
Société française d'hygiène
hospitalière

6-7 octobre 2016

Lille

www.sf2h.net

EAACI-FAAM/
Food allergy & anaphylaxis

13-15 octobre 2016

Rome

www.eaaci-faam.org

Sommet thérapeutique :
migraine & douleur

19-20 octobre 2016

Chicago

www.paintherapeuticsummit.com

Obesity Week

31 octobre - 4 novembre 2016

La Nouvelle Orléans

<http://obesityweek.com/schedule/>

Bio-Europe (biotechnologies)

7-9 novembre 2016

Cologne (Köln)

<https://ebdgroup/knect365.com/bioeurope>

Semaine mondiale pour
un bon usage des antibiotiques/
World antibiotic awareness week

16-22 novembre 2016

www.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/event/fr/

Symposium Infectious diseases
in children

19-20 novembre 2016

New York

www.IDC/NewYork.com

Biosimilars Europe Congress

22-23 novembre 2016

Londres

www.researchandmarkets.com/research/mv3gdc/biosimilars



L'actine et la symétrie de la première division cellulaire

La symétrie de la division est un élément-clé de la destinée d'une cellule souche. En effet, la division symétrique génère deux cellules souches de même nature et de taille similaire, alors que leur division asymétrique produit deux cellules de nature et de taille différentes.

L'équilibre entre ces deux types de division permet de générer des cellules différenciées/spécialisées tout en gardant constant le réservoir de cellules souches tout au long de la vie. Mais que se passe-t-il lors de la première division de la cellule souche initiale, l'œuf fécondé, ou zygote, après la fusion des gamètes mâles et femelles ? En effet, alors que l'ovule se divise de façon asymétrique, permettant la formation d'un énorme ovule unique et d'un petit globule polaire, une fois fécondé, la toute première division du zygote est symétrique et donne naissance à deux cellules de taille identique.

Une équipe française du Centre interdisciplinaire de recherche en biologie du Collège de France à Paris (A Chaigne, ME Terret et MH Verlhac) vient de démontrer que l'actine est un élément-clé dans le changement de symétrie de cette première division cellulaire essentielle à la vie. L'actine est une protéine nécessaire à l'architecture et aux mouvements cellulaires. Polymérisée sous la forme de filaments, l'actine-F est un des constituants majeurs du cytosquelette des cellules eucaryotes. Ce dernier comporte également des filaments intermédiaires, les microtubules et les protéines accessoires qui leurs sont associées. Alors que les microfilaments d'actine sont majoritairement situés à la périphérie de la cellule sous la membrane plasmique, les microtubules astraux se polymérisent sous la forme d'une étoile à partir du centrosome, qui les organise au centre de la cellule.

Ces microtubules jouent un rôle essentiel lors de la mitose car ils participent à la formation de la plaque équatoriale et au guidage des chromosomes vers les pôles opposés de la cellule. Comme le positionnement du fuseau mitotique

fait intervenir les microtubules assemblés au niveau des centrosomes, que se passe-t-il quand l'ovule et le zygote sont dépourvus de centrosomes et de microtubules astraux, comme chez la souris ?

Les travaux de l'équipe du Collège de France avaient précédemment montré qu'en l'absence de centrosome et de microtubules astraux, le fuseau de division de l'ovule s'ancrait au niveau des fibres d'actine présentes à proximité de la membrane cellulaire grâce à un

Une approche pluridisciplinaire qui aborde un processus biologique fondamental et essentiel conduisant d'un ovule fécondé à un embryon.

ramollissement du cortex cellulaire. Cet ancrage, excentré, conduisait alors à une division asymétrique. Il devrait donc en être de même au niveau du zygote, également dépourvu de centromère et de microtubules astraux, mais il n'en est rien... Car c'était sans compter sur la découverte d'une autre équipe française (M. Théry et coll., CytomorphoLab, Grenoble/Paris), établissant que l'actine pouvait non seulement se polymériser sous la membrane plasmique mais également près du centrosome, au centre de la cellule, sous une forme étoilée. Une telle organisation favorisait alors le centrage du fuseau mitotique grâce à des protéines dénommées *moteurs moléculaires*, dont la myosine-Vb.

L'originalité du travail de MH Verlhac et coll. a été de montrer qu'en absence de centrosome, le réseau d'actine organise la position du fuseau de façon différente dans l'ovule et chez le zygote, changeant

ainsi la géométrie de la division cellulaire. En effet, en combinant des techniques de biologie, de physique et de mathématiques, ils ont mis en évidence que, chez le zygote, le centrage grossier du fuseau mitotique faisait intervenir une modification de la mécanique des réseaux d'actine-F et de myosine-II, qu'une rigidité accrue du cortex cellulaire affinait ensuite ce centrage et enfin qu'une modification de la viscosité du cytoplasme favorisait le maintien de cette position centrale.

Ainsi, le positionnement des pronoyaux ne dépendrait plus des microtubules et de la tension qu'ils imposent, mais d'une modification des caractéristiques physiques de la cellule. Les auteurs notent avec intérêt qu'un tel mécanisme de positionnement des pronoyaux (dépendant du réseau actine/myosine) pourrait être commun aux cellules dépourvues de centrioles puisqu'il en est de même chez *Arabidopsis thaliana*, une plante de la famille des Brassicacées.

Bien que le mécanisme intime de ce processus reste à déterminer, en particulier le rôle de la kinase *Mos*, régulateur de la méiose dont l'expression disparaît très rapidement après la fertilisation, ces travaux sont particulièrement intéressants sur le plan conceptuel. En effet, ils participent à la compréhension de la régulation de la transition entre division symétrique et asymétrique, dont l'équilibre est un élément essentiel de la destinée cellulaire. Ils mettent également en évidence l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire pour aborder un processus biologique aussi fondamental et essentiel que celui la première division cellulaire conduisant d'un ovule fécondé à un embryon. ■■

Chaigne A, et coll. *Nat Commun.* 2016 Jan 4;7:10253. doi: 10.1038/ncomms10253

Farina F, et coll. *Nat Cell Biol.* 2016 Jan;18(1):65-75. doi: 10.1038/ncb3285. Epub 2015 Dec 14

HTA + métier exigeant et risque cardiovasculaire féminin

Les infirmières hypertendues exerçant un métier physiquement exigeant ont un risque élevé de maladie cardiaque ischémique, selon une étude danoise parue dans l'*European Journal of Preventive Cardiology*.

L'équipe (Karen Allesøe et coll., Department of sports science and clinical biomechanics, University of Southern Denmark) a analysé les données de 12 093 femmes de la *Danish Nurse Cohort Study*, âgées de 45 à 64 ans au départ de l'étude, à laquelle les infirmières ont informé sur l'exigence physique de leur travail, le suivi de leur HTA, leurs facteurs de risque cardiovasculaire et autres items en rapport avec le travail. Jusqu'en 2008 l'équipe a recueilli des informations sur la maladie coronarienne les concernant via le *National Register of Hospital Discharges*.

On a déjà montré que les hommes et les femmes exerçant un métier physique-

ment exigeant ont un risque augmenté de cardiopathie, telles des tâches obligeant à porter et à soulever, facteurs de

Il faut rechercher ce qui dans l'exigence physique d'un métier est nocif.

hausse de la pression artérielle, avec risque majoré en cas d'HTA.

L'étude a déterminé que, comparées aux infirmières normotendues avec activité professionnelle physiquement modérée, les infirmières hypertendues soumises à un exercice professionnel physiquement exigeant triplent presque leur risque de maladie ischémique cardiaque (RR = 2,87 ; 95 % IC, 2,12-3,87). Bien que les infirmières normotendues

ayant une activité professionnelle physiquement exigeante aient un risque légèrement augmenté (*minor increased risk*) de maladie ischémique cardiaque, l'association disparaît après ajustement sur les facteurs de risque (tabagisme et autres).

Ainsi, comparées aux normotendues à activité professionnelle physiquement modérée, les hypertendues avec métier physiquement exigeant ont une incidence de 60 cas/10 000 personnes-années en plus de maladie ischémique cardiaque. Environ les trois quarts de cette différence s'expliqueraient par l'interaction de ces 2 facteurs de risque. Ceci n'a jamais été montré auparavant, dit l'équipe danoise, il faut rechercher ce qui dans l'exigence physique d'un métier est nocif (*harmful*). ■■

Allesøe K, et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 ;doi:10.1177/2047487316631681.

Réalité virtuelle pour rééducation neurosensorielle

Le concept de réalité virtuelle serait dû à Antonin Artaud décrivant la nature illusoire des personnages et des objets au théâtre (*Le théâtre et son double*, 1938). La *virtual reality* est proposée 50 ans plus tard par Jaron Lanier, responsable d'une société spécialisée dans les périphériques d'immersion virtuelle. Selon Wikipédia, « la réalité virtuelle est une technologie informatique qui reproduit un environnement, réel ou imaginaire, et simule la présence et l'environnement physique d'un utilisateur » permettant leur interaction - ce qui peut créer une expérience sensorielle artificielle.

Dans *Scientific Reports* des chercheurs rapportent une étude montrant que l'*immersion* intensive prolongée de sujets paraplégiques dans un environnement virtuel peut favoriser une récupération neurologique partielle : 8 patients de 18 à 40 ans, paraplégiques des jambes depuis 3 à 16 ans après

lésion de médullaire sont reliés à un ordinateur via une interface cerveau-machine. Leur EEG est entré dans un logiciel dédié, puis ils sont entraînés durant 12 mois en position assise, et debout grâce à un exosquelette, à se voir virtuellement en train de marcher afin de capter les signaux, associés aux mouvements, envoyés au corps par le cerveau.

Pour les auteurs, cet entraînement virtuel intensif leur aurait permis d'apprendre progressivement à réactiver les zones motrices de leur cerveau et à développer des mouvements volontaires au niveau de muscles situés en aval de la lésion. Certains patients ont ainsi retrouvé le contrôle sensoriel de leur vessie, de leur intestin et, pour certains hommes, de leurs performances sexuelles. Quatre des 8 patients auraient même amélioré leur fonction motrice, passant d'une paralysie totale à une paralysie partielle. De plus, l'amélioration de la motricité et de la

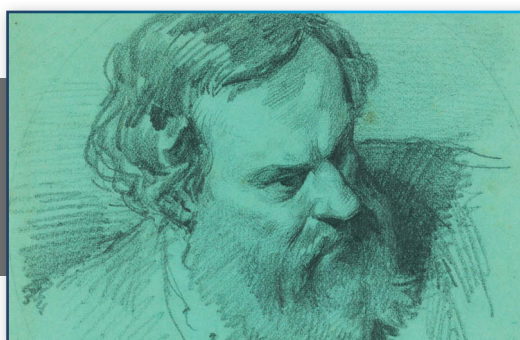
sensibilité serait associée à la réapparition au niveau cortical de signaux électriques semblant résulter de la création de nouvelles connections à partir de fibres nerveuses résiduelles.

Résultats encourageants, encore expérimentaux et chez peu de patients, nécessitant des infrastructures lourdes et des équipes très spécialisées, mais augurant des espoirs tangibles, notamment en cas de lésion partielle. Il est vraisemblable que l'intégration de la réalité virtuelle dans une rééducation du cerveau devienne une réalité dans un avenir plus ou moins proche. Des méthodes similaires sont déjà utilisées par des rééducateurs. Du virtuel au réel, où se situe la frontière... ■■

Donati A.R.C, et coll. *Scientific Report* 2016 ; 6:30383 | DOI: 10.1038/srep30383
Epub 2015 Oct 8.

Biologie de la personne âgée

Marc Maynadié^{a,b,*}



AVANT-PROPOS

L'allongement de la durée de vie et donc l'augmentation du nombre de sujets âgés dans la population est un sujet capital de l'évolution de notre société. Ce vieillissement de la population impose des adaptations, quelques fois complexes et polémiques que ce soit en termes économiques, politiques, éthiques ou médicaux. Dans ce dernier domaine, la prise en charge médicale du sujet âgé est devenue un sujet central avec la mise en place de différents plans gouvernementaux destinés à améliorer la prise

en charge entre autres des troubles cognitifs, des troubles de la marche et du cancer mais aussi à promouvoir la recherche en gériatrie.

En biologie, il faut également prendre en compte ce vieillissement et en étudier le retentissement sur les résultats d'analyse que nous rendons au praticien. Cela fait partie intégrante du dialogue clinico biologique inscrit dans la loi sur la biologie médicale. En effet, la majorité de nos connaissances ou de nos normes sont établies sur des cohortes de sujets d'âge moyen or malgré les promesses séduisantes de nombreux produits ou régimes, notre organisme vieillit et notre métabolisme se modifie. Il nous faut donc appréhender ces modifications pour les interpréter à bon escient.

Nous avons ainsi choisi dans ce numéro de faire le point sur les particularités de certains paramètres biologiques chez le sujet âgé pour vous permettre d'avoir des référentiels plus adaptés qui vous aideront à interpréter les bilans qui vous sont confiés. Le premier article traite des cytopénies en hématologie car si on peut penser instinctivement qu'avec l'âge on a le droit d'avoir une moelle un peu « fatiguée » et donc d'être anémié ou neutropénique, on apprendra qu'il n'en est rien et qu'il est important que l'anomalie soit identifiée et signalée pour être traitée.

En biochimie également, vous verrez comment évoluent les différents paramètres comme entre

a Service d'hématologie biologique

Pôle de biologie/pathologie

Centre hospitalier universitaire de Dijon

Plateau technique de biologie

2, rue Angélique-Ducoudray – B.P. 37013

21070 Dijon cedex

b Registre des hémopathies malignes de Côte-d'Or

EA4184 – Faculté des sciences de santé

Université de Bourgogne

7, bd Jeanne-d'Arc

21079 Dijon cedex

*** Correspondance**

marc.maynadié@chu-dijon.fr

marc.maynadié@u-bourgogne.fr

autres la clairance de la créatinine, le bilan hépatique ou les protéines sanguines ; tous éléments importants dans la pharmacodynamie des médicaments prescrits qui peuvent alors devenir toxiques.

Alain Chevailler fait aussi un point très complet et précis sur le vieillissement de notre système de défense cellulaire mais aussi humoral ; vieillissement qui participe au moins en partie aux infections particulières que peuvent contracter nos aînés, qu'elles soient bactériennes, mycologiques ou parasitaires comme nous le montrent les très beaux articles de Marie-Laure Joly-Guillou, Dominique Chabasse et Claude Guiguen.

Je voudrais surtout dédier ce numéro à notre Rédactrice en Chef, Martine Tirouche, qui a fait de la RFL cette revue de qualité que nous apprécions tous .

Sommaire thématique

- Cytopénies chez le patient âgé..... **p. 27**
- Spécificités de la Biochimie clinique gériatrique..... **p. 37**
- Immunosénescence : vieillissement «et» ou «du» système immunitaire **p. 55**
- Risque bactérien et personnes âgées..... **p. 65**
- Parasitoses et mycoses courantes observées chez les personnes âgées en France métropolitaine..... **p. 73**
- QCM **p. 86**

La coordination de ce dossier a été assurée par le Pr Marc Maynadié, Service d'hématologie biologique, Centre hospitalier universitaire de Dijon, Registre des hémopathies malignes de Côte-d'Or, Faculté des sciences de santé, Université de Bourgogne, Dijon et le Pr Michèle Imbert, Hématologie biologique, Université Paris-Est Créteil, Faculté de médecine, Créteil.

Cytopénies chez le patient âgé

Valérie Andrieu^a, Élodie Lesteven^b, Virginie Siguret^{b,c,d}

RÉSUMÉ

Les cytopénies sont très fréquemment retrouvées en gériatrie, en premier lieu l'anémie associée ou non à une neutropénie et/ou à une thrombopénie. Étant donné la polypathologie et la polymédication habituellement présentes chez les patients de plus de 75 ans, la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient présentant une anémie doit reposer sur une enquête étiologique approfondie, les causes étant souvent intriquées et simultanées. Le retentissement clinique de l'anémie est polymorphe, allant de l'asthénie simple à la décompensation cardiaque ou à la démence. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique. Bien que les mécanismes physiopathologiques soient les mêmes que pour les sujets plus jeunes, la fréquence de certaines étiologies (anémies mixtes ferriprives et inflammatoires, malabsorption de la vitamine B12, syndromes myélodysplasiques...) sont propres à cette tranche d'âge. Le dialogue clinico-biologique ainsi que l'interrogatoire du patient doivent permettre au biologiste, après lecture minutieuse des frottis sanguins et/ou médullaires, de préciser le diagnostic de cytopénie(s). Le clinicien pourra alors proposer un schéma thérapeutique adapté au patient, prenant en compte ses comorbidités.

Anémie - cytopénies - personnes âgées.

1. Introduction

Étant donné le vieillissement de la population dans les pays occidentaux, la prévalence des cytopénies sanguines est en constante augmentation, affectant les lignées myéloïdes (anémie, neutropénie, thrombopénie), mais aussi lymphoïdes (lymphopénie). En particulier, la prévalence de l'anémie, cytopénie la plus fréquente, augmente rapidement chez le patient âgé de plus de 75 ans, favorisée par l'institutionnalisation et le faible niveau socio-économique. Le retentissement clinique des cytopénies dépend très largement de leur caractère isolé ou non, de leur installation progressive ou non, de leur profondeur, mais aussi des pathologies associées nombreuses chez le patient âgé.

a Service d'Hématologie biologique,
Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France

b Service d'Hématologie biologique

Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris - 2, rue Ambroise Paré - 75010 Paris

c Université Paris 7, Denis Diderot

75013 Paris, France

d INSERM UMR-S-1140

« Innovations thérapeutiques et Hémostasie »

Faculté de Pharmacie

4, avenue de l'Observatoire - 75006 Paris

*Correspondance

virginie.siguret@aphp.fr

SUMMARY

Cytopenia among ederyly population

Cytopenia are common among elderly population, especially anemia associated or not with neutropenia and/or thrombocytopenia. Because of the typical multimorbidity and polymedication of elderly patients over 75 years, the identification of the most likely etiologies of anemia is challenging, given the diversity of potential simultaneous contributing causes. Symptoms of anemia are highly variable in the elderly, from asthenia to heart failure or dementia. This is an important public health issue. Even though pathophysiological mechanisms are fairly identical to those of younger patients, frequencies of a subset of etiologies (combined anemia due to iron deficiencies and inflammation of chronic disease, B9/B12 vitamin deficiencies, myelodysplastic syndromes...) are specific to this age group. Interactions between the physicians and pathologists in parallel to patient's interview and including the precise examination of blood and/or marrow smears, may lead to the right diagnosis regarding cytopenia. Physician may then be able to propose an optimal therapeutic taking into account the patient's comorbidities.

Anemia - cytopenia - ederyly population.

Il est désormais bien établi que l'anémie a un impact reconnu sur la qualité de vie, augmentant le risque de mortalité et de morbidité [1-3] : il s'agit donc d'un véritable enjeu de santé publique. Une anémie mal tolérée peut être une urgence vitale et nécessiter la transfusion de concentrés globulaires sans délai. Si la démarche diagnostique chez le patient âgé n'est pas fondamentalement différente de celle appliquée au sujet plus jeune pour chaque cytopénie [4], la fréquence des étiologies et certains seuils d'alerte différent, ce que doit bien connaître le biologiste médical [2]. Le caractère polypathologique et polymédiqué des patients âgés complique souvent l'exploration et conditionne leur prise en charge. Chez un patient présentant un épisode aigu associé à des comorbidités chroniques, plusieurs semaines pourront parfois être nécessaires pour établir les causes souvent multifactorielles d'une ou plusieurs cytopénies. De cette démarche rigoureuse dépend la mise en œuvre du traitement médicamenteux qui ne doit jamais être prescrit à l'aveugle, sans bilan étiologique. Étant donné les progrès thérapeutiques majeurs dans ce qui était considéré autrefois comme des cytopénies « réfractaires » (à tout traitement), il convient parfois de mener l'exploration jusqu'à son terme, n'excluant en aucun cas un myélogramme au motif que « le patient est âgé » pour poser par exemple le diagnostic d'une hémopathie maligne comme celui d'un syndrome myélodysplasique (SMD).

article reçu le 15 février 2016, accepté le 6 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Après un rappel sur les définitions, quelques données épidémiologiques chez le patient âgé, et la conduite à tenir lors de la découverte d'une ou plusieurs cytopénies, nous nous focaliserons sur l'enquête étiologique à mener en cas d'anémie, cytopénie de loin la plus fréquente en gériatrie, associée ou non à une neutropénie ou une thrombopénie.

2. Définitions des cytopénies, intervalles de référence des paramètres de l'hémogramme chez le patient âgé

2.1. Définitions des cytopénies chez le sujet âgé

L'anémie est de loin le problème hématologique le plus fréquent en gériatrie, auquel le biologiste est confronté aussi bien dans la pratique de ville qu'à l'hôpital. Il convient de lutter contre certaines idées reçues : « l'anémie sénile n'existe pas ». Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 13 g/dL chez l'homme et < 12 g/dL chez la femme [2]. Cette définition reste vraie chez le sujet âgé de plus de 75 ans [3]. Néanmoins, étant donné la diminution des hormones stéroïdes mâles chez l'homme âgé, notamment la testostérone impliquée dans la stimulation de l'érythropoïèse, le seuil de 12 g/dL peut être retenu pour les deux sexes. Plusieurs études longitudinales ont montré que les sujets « sains » de plus de 70 ans présentaient un taux d'Hb moyen seulement diminué de 0,3 à 0,4 g/dL par rapport aux sujets plus jeunes, notamment pour les sujets de sexe masculin [2,5,6].

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,7 Giga/L, comme chez le patient plus jeune, en dehors de toute pathologie aiguë. En fonction du contexte clinico-biologique, l'exploration d'une neutropénie comprise entre 1,5 et 1,7 G/L peut ne pas être systématique. Chez les Africains, qui présentent un excès de margination des polynucléaires neutrophiles, ce taux est physiologiquement plus bas.

La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 Giga/L tout au long de la vie. L'absence d'amas plaquettaires doit être systématiquement recherchée sur le frottis et toute thrombopénie doit être contrôlée sur un deuxième prélèvement sur EDTA. Il n'y a que chez les patients âgés présentant de manière réitérée des amas qu'un prélèvement sur citrate de sodium peut s'avérer utile. En effet, la cause principale d'amas est due à l'activation plaquettaire liée aux difficultés de prélèvement du patient âgé, et non à une agglutination liée à l'EDTA. Le pouvoir complexant des ions calcium par le citrate étant inférieur à celui de l'EDTA, le recours d'emblée à un second prélèvement sur citrate n'est pas pertinent chez le patient âgé.

Enfin, la lymphopénie est définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1 Giga/L. La cause la plus fréquente de lymphopénie en gériatrie est un état dénutrition.

2.2. Intervalles de référence de l'hémogramme chez le sujet âgé

Il est à noter qu'il n'existe que peu de données sur les intervalles de référence spécifiques des patients âgés. En effet, l'absence de pathologies et de prise médicamenteuse qui doit prévaloir lors de l'établissement d'intervalles de référence est rare chez le sujet âgé et le recrutement de tels sujets âgés complexes [7]. Dans une étude récente menée dans le Grand Ouest de la France, Troussard et al. ont établi les intervalles de référence des paramètres de l'hémogramme auprès d'un échantillon de 339 patients (219 hommes, 120 femmes), âgés de 70 à 79 ans, issus d'une population générale de 142 000 sujets sélectionnés après un examen clinique et un questionnaire standardisé, et analysés de manière centralisée dans les mêmes conditions sous l'égide de la Caisse primaire d'Assurance Maladie [8,9]. En choisissant l'intervalle correspondant aux 2,5-97,5^e percentiles de l'échantillon de la tranche 70-79 ans, les valeurs de l'Hb sont comprises entre 12,0 et 16,4 g/dL, celles du VGM entre 83 et 97 fL, des plaquettes entre 150 et 380 Giga/L, des leucocytes entre 3,8 et 9,5 Giga/L, des polynucléaires neutrophiles entre 1,7 et 5,8 Giga/L, des lymphocytes entre 1,0 et 4,0 Giga/L [8]. Cette étude confirme la stabilité des taux des cellules sanguines tout au long de la vie liée au maintien d'une hématopoïèse physiologique en l'absence de pathologies. Il n'apparaît pas actuellement pertinent de disposer d'intervalles de référence spécifiques des patients âgés.

3. Conduite à tenir devant une cytopénie chez le patient âgé

Devant la découverte d'une ou plusieurs cytopénies, selon leur vitesse d'apparition, leur sévérité, le biologiste sera amené à se poser ou poser les différentes questions suivantes qui dépendront du contexte clinico-biologique.

3.1. Quelles sont les antécédents du patient ?

Lors de la découverte d'une cytopénie, après élimination de possibles artefacts pré-analytiques (présence d'un *coagulum*...), le premier réflexe doit être de se référer aux antécédents, afin d'estimer le caractère plutôt chronique ou aigu de la cytopénie. La notion d'antécédent doit être recherchée auprès du patient ou de son entourage, ou auprès du médecin prescripteur, même si les hémogrammes sont anciens de plusieurs mois ou années, afin de tenter de dater la cytopénie, et d'évaluer son éventuelle persistance ou aggravation. Les seuils d'alerte dépendent également du caractère isolé ou non des cytopénies, de leur sévérité et, surtout de leur possible retentissement clinique. En l'absence d'antécédent connu, le caractère potentiellement aigu, par exemple d'une anémie doit être retenu, et l'alerte le cas échéant donnée au clinicien (*cf infra*).

3.2. Quel est le contexte clinique de la demande ?

Le contexte clinique dans lequel est réalisé l'hémogramme doit être précisé si possible au moment du prélèvement. En particulier, la notion de chirurgie récente,

de chimiothérapie anticancéreuse, de radiothérapie et/ou de transfusion récente doit être renseignée. L'origine géographique du patient reste à prendre en compte chez les patients âgés comme chez les plus jeunes (traits thalassémiques, neutropénies africaines, thrombopénies méditerranéennes...). En ville, le biologiste ne devra pas hésiter à contacter le prescripteur pour s'enquérir des pathologies intercurrentes et du motif de la réalisation de l'hémogramme. Par ailleurs, en plus de l'interrogatoire, la consultation aisée à distance du dossier des patients hospitalisés dans les établissements de santé permet de disposer des antécédents des patients et facilite l'interprétation des résultats.

Devant la découverte d'une cytopénie profonde, le retentissement clinique doit être recherché. Existe-t-il des signes cliniques d'anémie dont il faut savoir qu'ils peuvent être très polymorphes en gériatrie (*cf infra*) ? Existe-t-il un syndrome infectieux, un syndrome hémorragique, un syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ? Quels sont les résultats des bilans associés : bilans biochimiques (ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan nutritionnel...), bilan d'hémostase, examens microbiologiques... ?

Pour mémoire, certains contextes cliniques s'accompagnent classiquement de cytopénies, quel que soit l'âge :

- épisodes aigus infectieux d'origine virale ou bactérienne ; en particulier, les sepsis graves sont à l'origine de neutropénies aiguës par consommation chez le vieillard
- infection chronique par le virus d'immunodéficience humaine
- dysthyroïdies
- hépatopathies chroniques : virales ou non
- éthyisme aigu ou chronique
- pathologies auto-immunes
- patients greffés traités par immuno-suppresseurs...

3.3. Quel est l'historique médicamenteux ?

La connaissance du traitement médicamenteux est une priorité lors de la découverte d'une anémie (anticoagulant, antiplaquettaire), thrombopénie d'apparition brutale (héparine, anticancéreux, antibiotiques...), d'une agranulocytose (anticancéreux, inhibiteurs de pompe à protons,...). La chronologie de l'introduction des différents médicaments et de l'histoire de la maladie doit être rigoureuse. L'imputabilité de médicaments potentiellement responsables d'une cytopénie peut être discutée avec l'aide des centres de p^{d} pharmacovigilance.

3.4. Que doit faire le biologiste au laboratoire devant la découverte d'une cytopénie ?

La découverte d'une ou plusieurs cytopénies confirmées chez un patient âgé implique, comme pour tout autre patient, de se référer aux cytogrammes et aux différents paramètres rendus par l'automate de cytologie (courbes et indices de distribution, paramètres spécifiques, présence de doubles populations...), avant d'examiner attentivement le frottis sanguin au microscope. Celui-ci doit être parfaitement étalé et coloré au MGG. Lors de neutropénie isolée ou de bi- ou pancytopénie, en l'absence d'étiologie évidente, le biologiste doit réaliser un décompte sur au moins 200 cellules, balayer l'ensemble du frottis

à la recherche de cellules anormales, même s'il n'existe aucune alarme de l'automate : en effet, un faible pourcentage de blastes ou d'autres cellules anormales (par exemple, lymphomateuses) ne sont souvent détectés ni par les automates, ni par des techniciens peu entraînés. En cas de leucopénie profonde, l'examen de plusieurs frottis peut s'avérer nécessaire.

Les anomalies morphologiques des éléments de la lignée rouge (anisocytose, poikilocytose, présence de dacryocytes, de schizocytes, de ponctuations basophiles, de corps de Jolly, de rouleaux d'hématies...), des lignées granuleuses (dégranulation ou hypogranulation, anomalies de segmentation des polynucléaires, anomalies de condensation de la chromatine...), de la lignée plaquettaire (anisocytose, dégranulation, présence de macroplaquettes...), et des cellules lymphoïdes doivent être précisées sur le compte rendu (*figures 1 à 3*).

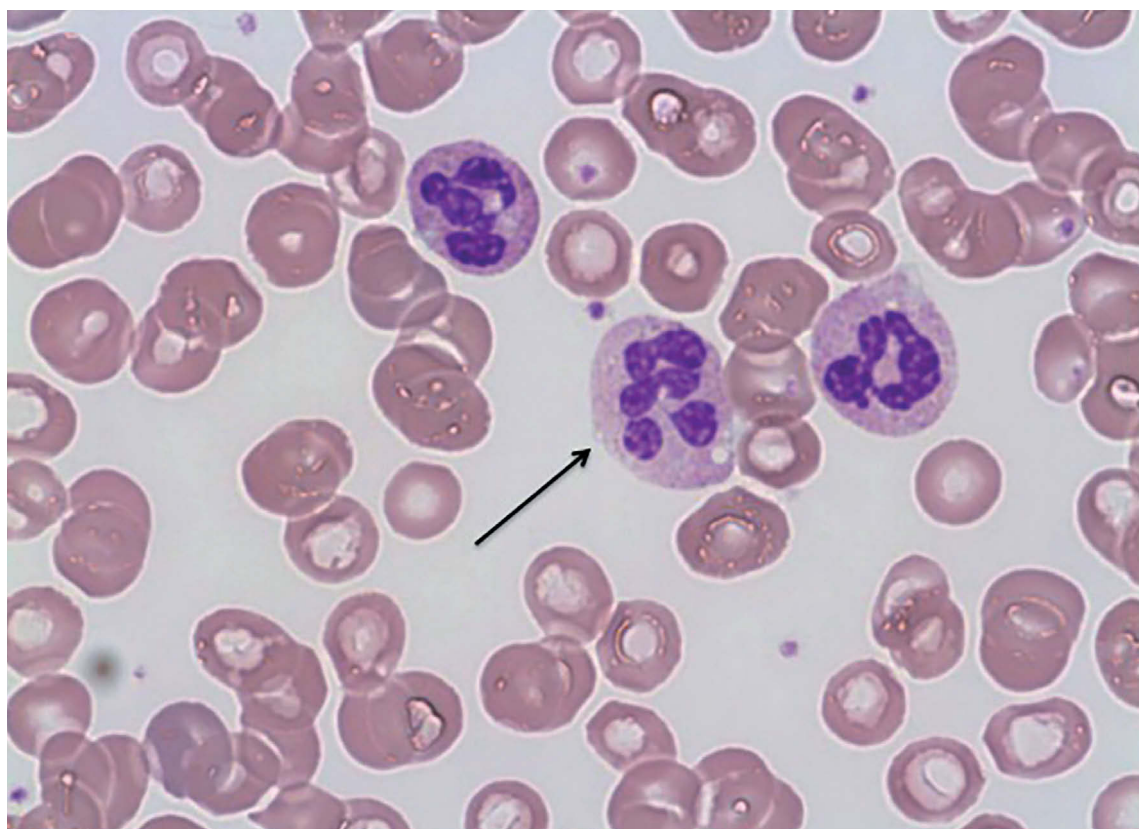
4. Diagnostic étiologique d'une anémie associée ou non à une autre cytopénie

L'âge ne doit jamais être un facteur limitant au diagnostic étiologique d'une anémie, qui ne peut pas être liée au vieillissement lui-même. Ainsi, l'érythropoïèse à l'état basal reste conservée chez le sujet âgé sain [5,10]. En revanche, l'âge avancé s'accompagne d'une difficulté d'adaptation de l'érythropoïèse aux stress aigus, en cas d'hémorragie majeure par exemple [11-13]. Il en résulte ainsi une crise réticulocytaire souvent retardée de quelques jours comparativement au sujet plus jeune, avec des taux de réticulocytes moins élevés (*cf infra*).

4.1. Données épidémiologiques sur l'anémie en gériatrie

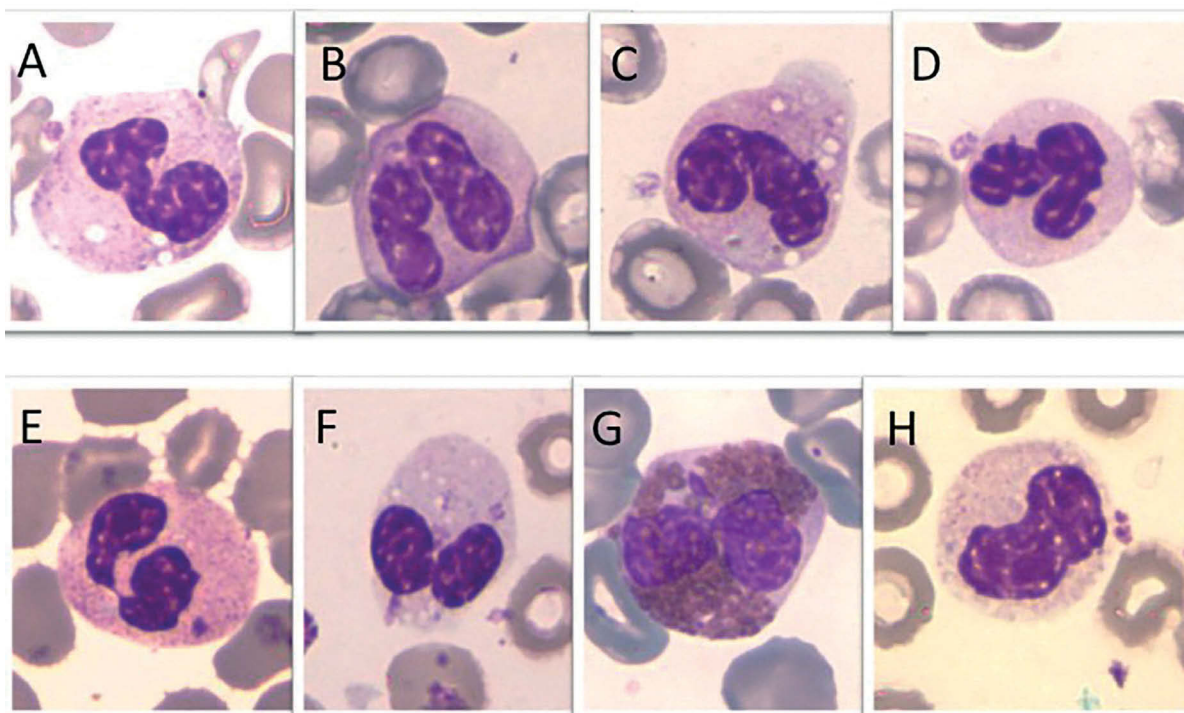
L'évaluation de la prévalence de l'anémie dans la population gériatrique est variable selon les études. Cette variabilité peut s'expliquer par l'hétérogénéité des populations étudiées en termes d'âge, de conditions sociales (patients vivant au domicile ou patients hospitalisés), de comorbidités ou d'ethnie. S'ajoute la variabilité liée à la définition même de l'anémie [6,14]. Dans la plus grande étude épidémiologique nord-américaine, 11 % des hommes de plus de 65 ans et 10,2 % des femmes de cette tranche d'âge étaient anémiques [15]. Une nette augmentation de la prévalence de l'anémie est notée pour les deux sexes après 85 ans, avec dans la plupart des études, une prévalence 2 à 3 fois plus importante chez les sujets de 85 ans ou plus que chez les sujets plus jeunes. Cette prévalence atteint pour certaines cohortes des taux supérieurs de l'ordre de 60 % chez les hommes et de 40 % chez les femmes de 85 ans ou plus. Des facteurs de risque sont identifiés : institutionnalisation, faible niveau socio-économique, présence de nombreuses comorbidités [10,15]. Dans une étude récente menée en Île de France chez 14 904 patients hospitalisés, au-delà de 70 ans, près de 50 % des patients ont un taux d'Hb < 12 g/dL, 15 % un taux d'Hb < 10 g/dL ; la courbe de distribution du VGM se décale légèrement vers la droite avec l'âge [16].

Figure 1 – Exemple de polynucléaires hypersegmentés (Obj. X100, coloration MGG).



DR

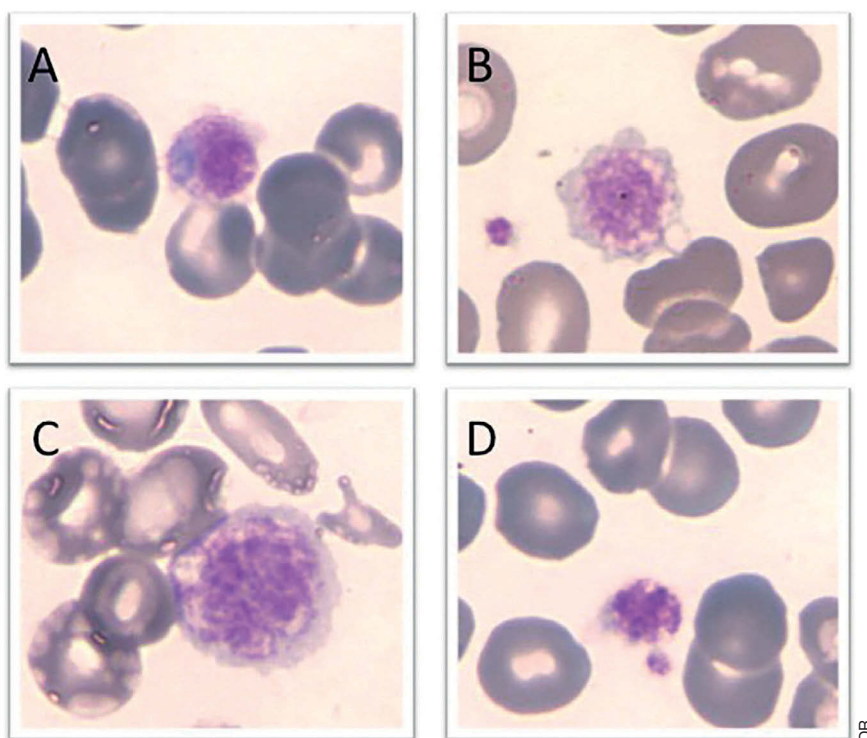
Figure 2 – Anomalies de condensation de la chromatine et des granulations des polynucléaires.



DR

A. PNN vacuolé et mal segmenté ; B et C. PNN hypogranuleux et hyposegmenté ; D. PNN dégranulé ; E et F. PNN avec noyau en bissac ; G. PNE hypogranuleux ; H. PNN hyposegmenté et hypogranuleux. (obj x100, coloration MGG)

Figure 3 – Anomalies morphologiques des plaquettes.



DR

A. Macroplaquette avec persistance de basophilie; B. Macroplaquette dégranulée et vacuolée, anisocytose plaquettaire; C. Plaquette géante partiellement dégranulée; D. Anisocytose plaquettaire. (obj. X100, coloration MGG).

4.2. Savoir reconnaître le caractère aigu d'une anémie chez le patient âgé : diagnostic d'une anémie régénérative

La première étape du diagnostic étiologique d'une anémie du sujet âgé est de reconnaître son caractère aigu, qui peut nécessiter une prise en charge urgente. Plus que le taux d'Hb, le retentissement clinique d'une anémie doit alors être l'élément principal à considérer. Ainsi, dès lors que le taux d'Hb est inférieur à 10,0 g/dL, *a fortiori* 9 g/dL, un risque vital peut exister chez certains patients, porteurs d'une cardiopathie ischémique par exemple. La tolérance d'une anémie dépend principalement de la rapidité de sa constitution et des pathologies susceptibles de se décompenser (d'autant plus nombreuses que le sujet est âgé). En conséquence, il n'est pas exceptionnel d'être amené à transfuser un patient âgé ayant plus de 10 g/dL d'Hb, par exemple en cas de pathologie cardio-vasculaire ou respiratoire décompensée. Dans les laboratoires, les seuils d'alerte et les seuils critiques de taux d'Hb à communiquer exigés par la norme ISO EN 15189 doivent donc impérativement prendre en compte l'âge du patient, surtout si le patient n'a pas d'antécédents connus d'anémie, ou s'il existe une chute brutale du taux d'Hb (> 2 g/dL). Certains pièges doivent être connus du biologiste lors de l'interprétation d'un taux d'Hb, notamment en cas de suspicion du caractère aigu d'une anémie.

- Interpréter le taux d'Hb d'un patient âgé implique de tenir compte de son état d'hydratation, surtout en cas de problème somatique aigu associé. Il est fortement

conseillé que la prescription d'un hémogramme soit accompagnée de celle d'un ionogramme sanguin et de la protidémie. L'hémoconcentration d'un patient déshydraté (lors de séjours aux urgences notamment) peut ainsi faussement rassurer du fait d'un taux d'Hb surestimé, parfois de 1,5 g/dL [17].

- La découverte d'une anémie dont on ne connaît pas l'ancienneté doit faire pratiquer une numération réticulocytaire. Jusqu'à preuve du contraire, une réticulocytose supérieure à 100-120 Giga/L doit être considérée comme le signal d'alarme d'une anémie aiguë chez le sujet âgé. Il est important de rappeler que la réticulocytose peut être retardée de quelques jours et minorée en intensité par rapport au sujet jeune.
- La présentation clinique de l'anémie chez des patients gériatriques est volontiers différente de celle du sujet jeune : l'asthénie peut être très tardive si le patient a une limitation importante de son activité physique; une pâleur cutanée est fréquente dans le grand âge en dehors de toute anémie; la tachycardie peut être masquée par un traitement bradycardisant assez fréquent dans l'ordonnance d'un patient âgé. À l'inverse, une anémie peut être le facteur décompensant une pathologie cardiovasculaire, mais aussi neurovasculaire ou neurodégénérative, ce qui explique des circonstances de découverte atypiques telles que malaises et chutes, confusion voire manifestations psychiatriques [18]. La NFS doit donc faire partie du bilan de très nombreuses situations pathologiques du sujet âgé.

Comme chez le patient plus jeune, une anémie aiguë peut résulter soit d'une hémorragie soit d'une hémolyse [4]. Quel que soit l'âge du patient, une hémorragie aiguë est le plus souvent évidente quand elle s'extériorise. Cependant, un hématome profond, notamment rétro-péritonéal, est un diagnostic souvent difficile car pauci-symptomatique chez un patient âgé. Il est important de connaître un éventuel traitement antithrombotique qui majore le risque de sa survenue : traitement héparinique, par antivitamine K, anticoagulants oraux directs, antiplaquettaires. Un hématome après une chute peut être assez volumineux pour entraîner une spoliation sanguine significative (> 2 g/dL), et il peut facilement être sous-estimé par un examen clinique rapide. Enfin, un ralentissement du transit intestinal, situation fréquente en gériatrie, peut retarder l'apparition d'un méléna qui doit être systématiquement recherché par toucher rectal et par surveillance des selles pendant plusieurs jours. L'hospitalisation doit être facilement proposée en cas de suspicion d'anémie aiguë par un saignement actif qui ne serait pas d'emblée évident.

Un taux d'haptoglobine plasmatique effondré, des taux de LDH (lactate déshydrogénase) et une bilirubinémie libre augmentés orientent vers une anémie hémolytique. Une lecture attentive des paramètres et cytogrammes érythrocytaires et réticulocytaires, ainsi que l'observation minutieuse du frottis sanguin par le biologiste, associées aux données cliniques, peuvent permettre d'orienter le diagnostic. Ainsi, la présence de schizocytes peut être le signe d'une hémolyse sur obstacle mécanique, alors qu'une morphologie atypique des lymphocytes associée à

la présence d'une splénomégalie ou d'adénopathies orientera vers une hémopathie. Pour compléter le diagnostic d'hémolyse, un test direct à l'antiglobuline (TDA) (test de Coombs direct) doit alors être réalisé.

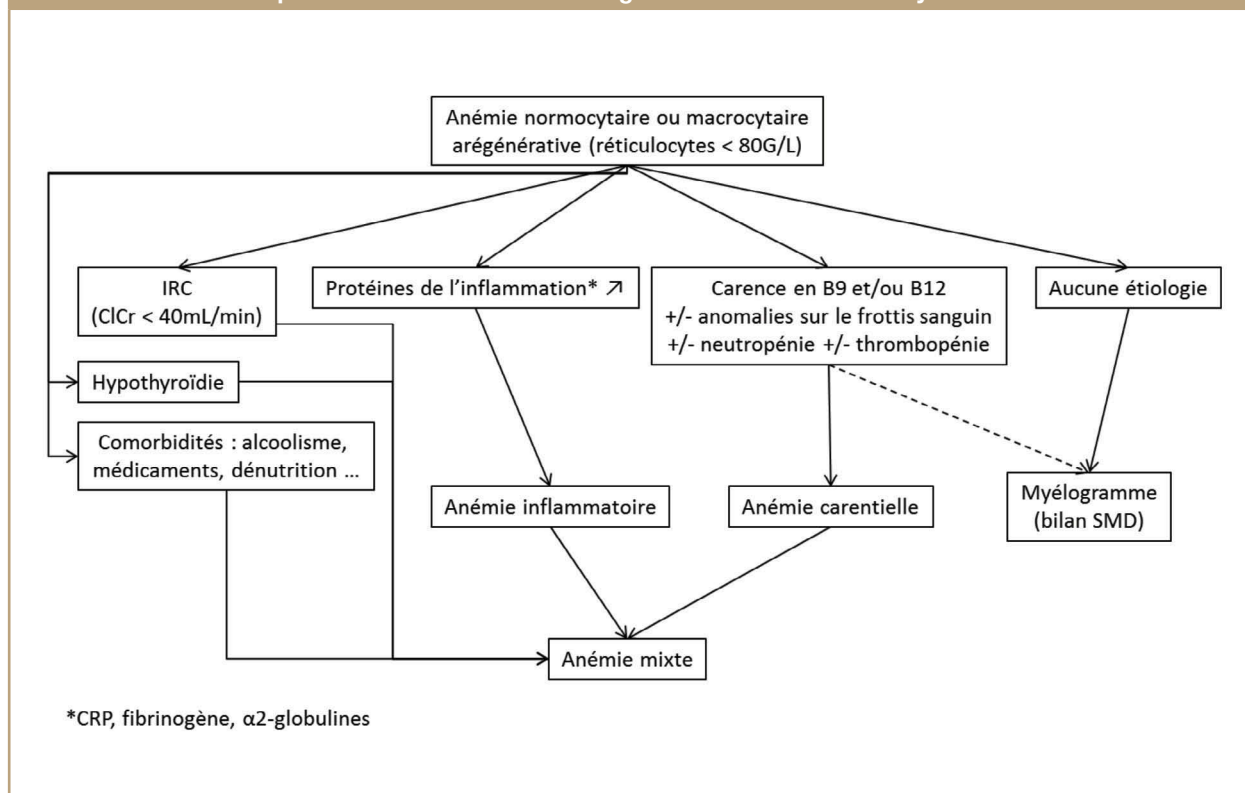
Un TDA positif orientera vers une anémie hémolytique auto-immune, cause la plus fréquente des anémies hémolytiques du sujet âgé. Un mécanisme auto-immun d'origine médicamenteuse est la première hypothèse à évoquer. D'autres causes peuvent être citées : hémopathie lymphoïde et en premier lieu une leucémie lymphoïde chronique, maladie des agglutinines froides (apparentée aux proliférations lymphoïdes monoclonales), infection à mycoplasme, infection virale. Dans environ 50 % des cas, l'anémie hémolytique auto-immune reste « idiopathique ».

Un TDA négatif orientera plutôt vers une anomalie corpusculaire, y compris congénitale qui peut être de découverte très tardive (sphérocytose, elliptocytose). Pourront aussi être évoquées une coagulation intra-vasculaire disséminée, une microangiopathie thrombotique, une hémolyse mécanique sur obstacle (prothèse valvulaire cardiaque, valvulopathie très calcifiée), ou encore une origine infectieuse (y compris accès palustre en cas de notion de voyage).

4.3. Savoir explorer une anémie chronique : diagnostic des anémies non régénératives

Une anémie est non régénérative si la numération réticulocytaire est inférieure à 80 Giga/L. Les causes d'anémie non régénérative sont classiquement abordées en fonction de leur caractère micro-, normo-, ou macrocytaire. Cette classification est reprise pour les arbres diagnostiques proposés sur la *figure 4*.

Figure 4 – Démarche diagnostique chez un sujet âgé présentant une anémie non régénérative normo/macrocytaire.



4.3.1. Les anémies normo ou microcytaires

4.3.1.1. L'anémie par carence martiale absolue

L'anémie par carence martiale est le plus souvent microcytaire hypochrome, et est parfois associée à une hyperplaquetose. Classiquement, le marqueur biologique le plus précoce est une ferritinémie inférieure à 100 µg/mL, qui s'associe ensuite à une diminution du coefficient de saturation de la transferrine (< 20%). Le dosage de la ferritine sérique, reflétant les stocks en fer de l'organisme, permet donc d'identifier une carence en fer. Une ferritine abaissée affirme le diagnostic et dans ce cas, il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer [19,20].

La carence en fer est très majoritairement due à un saignement chronique, principalement d'origine digestive chez le sujet âgé: gastrite érosive ou ulcère gastro-duodénal, oesophagite sur reflux, angiodysplasies, polypes ou cancer coliques... Les endoscopies digestives sont donc la clé de voûte du diagnostic étiologique, même s'il n'est pas rare que fibroscopie œso-gastro-duodénale et coloscopie soient non contributives ou de réalisation plus difficile chez les patients âgés; la vidéo-capsule peut permettre de compléter l'exploration. Une origine gynécologique, liée à une tumeur bénigne ou maligne de l'utérus, reste possible chez la femme âgée, qui ne signale pas toujours spontanément des pertes sanguines, *a fortiori* en cas de troubles cognitifs. Une carence d'apport ne doit être envisagée qu'après cette recherche d'un saignement chronique. Elle peut être due à des apports alimentaires insuffisants, qui rentrent alors dans un tableau de dénutrition sévère. Une malabsorption du fer doit également être recherchée, liée à une gastrite atrophique, une infection à *Helicobacter pylori*, un traitement par inhibiteur de pompe à protons, ou une maladie cœliaque.

La correction d'une carence en fer doit être suffisante en termes de dose (100 à 200 mg/j de sels ferreux *per os*) et de durée (au moins 3 mois). Son efficacité doit être contrôlée par NFS et bilan martial à l'issue du traitement, pour détecter un arrêt prématuré, la poursuite du saignement causal, ou une malabsorption du fer.

4.3.1.2. L'anémie inflammatoire

L'anémie liée au syndrome inflammatoire est classiquement modérée, initialement normocytaire normochrome, puis modérément microcytaire hypochrome, avec un parallélisme entre taux d'Hb et l'intensité et/ou la durée du syndrome inflammatoire. Elle résulte d'une carence fonctionnelle en fer, qui reste bloqué dans les macrophages ou les cellules hépatiques. L'hepcidine, hormone hyposidéramiante, semble jouer un rôle déterminant [19,20]. Pour caractériser le syndrome inflammatoire, il est utile d'associer le dosage de la CRP (*C-reactive protein*), marqueur d'inflammation aiguë, et celui du fibrinogène, témoin d'une inflammation plus ancienne. Le traitement causal de l'inflammation constitue la seule thérapeutique, une administration inappropriée de fer restant inefficace [21].

4.3.1.3. L'anémie « mixte » ferriprive et inflammatoire

Un problème diagnostique fréquent en gériatrie est l'association possible d'une carence martiale et d'un élément inflammatoire biologique [22,23]: néoplasie digestive responsable

des deux mécanismes, ulcère de stress secondaire à une pathologie aiguë responsable de l'inflammation...

Les anomalies des marqueurs biologiques sont alors d'interprétation difficile car « mixtes » ce qui est fréquent en gériatrie (*figure 4*): la ferritinémie peut être normale voire élevée en raison du syndrome inflammatoire, masquant ainsi une carence martiale absolue sous-jacente avec des réserves en fer basses. Le coefficient de saturation de la transferrine, plutôt diminué dans ce cas (entre 10 et 20 %) a alors tout son intérêt. Ainsi il est recommandé, dans les contextes très polypathologiques, de doser le couple fer sérique et transferrine permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine [21]. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine, marqueur spécifique qui n'augmente qu'en cas de carence martiale, n'est pas utilisé en routine car il n'a pas fait l'objet d'études validant son intérêt chez le sujet très âgé. La mesure du taux d'hepcidine, non encore validée chez les patients âgés, est un outil prometteur [19,20]. La conduite à tenir la plus pragmatique est de traiter la cause de l'inflammation quand c'est possible et de contrôler le bilan martial à distance.

4.3.2. Les anémies normo-macrocytaires associées ou non à une neutropénie / thrombopénie

4.3.2.1. Carence vitaminique en folates

Une carence alimentaire en acide folique (vitamine B9) peut se constituer rapidement, en association avec une dénutrition protido-calorique, chez un patient âgé atteint d'une pathologie aiguë, en réanimation notamment [24]. En effet, les réserves de l'organisme ne sont constituées que pour quelques semaines. La prévalence de cette carence est de 10 à 20 % chez le vieillard au domicile, plus fréquente en institution, et elle est notée chez plus de 50 % des patients âgés hospitalisés [23,25]. D'autres étiologies peuvent expliquer cette carence vitaminique: une dysabsorption, l'alcoolisme chronique, une origine iatrogène (anticancéreux, anticonvulsivants...) ou encore une consommation excessive de folates notamment lors d'hémopathie maligne ou de toute autre néoplasie.

Si la carence est persistante, l'anémie est macrocytaire (VGM > 100 fL) potentiellement associée à une neutropénie modérée à la présence de polynucléaires hypersegmentés ainsi qu'à une thrombopénie modérée avec la présence de macroplaquettes. Rappelons qu'il faut observer seulement 5 % des polynucléaires avec plus de 5 lobes pour conclure à la présence de polynucléaires hypersegmentés. Pour le diagnostic d'anémie par carence en vitamine B9, le dosage des folates intra-érythrocytaires est une alternative intéressante à celui des folates sériques car il reflète davantage l'état des réserves que le dosage sérique. Un résultat de folates sériques diminués de façon isolée ne permet pas de rapporter l'anémie normo-macrocytaire à une carence folique, car il ne reflète que l'état nutritionnel récent du patient. Ainsi, un patient arrivé dénutri dans un centre normalise rapidement son taux de folates sériques après ingestion de plusieurs repas, faisant écarter à tort une carence en folates.

L'administration quotidienne de 5 mg d'acide folique pendant 1 mois est suffisante pour reconstituer les réserves, mais peut être prolongée si la cause de la carence persiste.

4.3.2.2. Carence en vitamine B12

Le dosage de la vitamine B12, à réaliser avant toute transfusion, est indispensable chez tout patient âgé anémique, indépendamment du VGM, plusieurs pathologies pouvant être intriquées. La carence en vitamine B12 du sujet âgé a des étiologies différentes de celles du sujet jeune. Une maladie de Biermer, de loin la première cause chez le sujet jeune, est possible chez le sujet âgé mais elle explique moins de 20 % des carences en vitamine B12 dans la population gériatrique [16,25,26]. Une carence en vitamine B12 est très rarement due à une carence d'apport, les réserves tissulaires étant suffisantes pour couvrir les besoins durant plusieurs mois, mais cette éventualité peut exister chez des patients âgés avec dénutrition profonde et prolongée [24]. La gastrite atrophique « non biermerienne », pathologie dont la prévalence augmente avec l'âge (jusqu'à 40 % des sujets de plus de 80 ans), s'accompagne d'une malabsorption de la vitamine B12 et semble la cause la plus fréquente de carence. Plus généralement, l'étiologie principale de carence en vitamine B12 chez le sujet âgé, est une « maldigestion des cobalamines », entité assez récemment décrite, liée à une dysabsorption par non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses [25,26]. Les causes peuvent être multiples : insuffisance de sécrétion salivaire, de sécrétion exocrine pancréatique liée à l'âge, augmentation du pH gastrique favorisée par la prise d'inhibiteurs de pompes à protons... Les autres étiologies classiques de carence en B12 sont rares : gastrectomie totale, malabsorption par atteinte du grêle distal.

L'anémie est classiquement macrocytaire voire mégalo-cytaire souvent associée à une hypersegmentation des polynucléaires ainsi qu'à une thrombo- et/ou une neutropénie, voire une lymphopénie, le tableau de pancytopenie n'étant pas rare. Le bilan étiologique, outre un dosage sérique de vitamine B12, comprend la recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque ou anti-cellules pariétales gastriques. Une fibroscopie gastrique sera faite en cas de maladie de Biermer et, si ce n'est pas le cas, pourra se discuter dans le but d'objectiver une gastrite atrophique. Un myélogramme peut permettre d'exclure formellement une hémopathie maligne.

Quelle que soit la cause, le traitement diffère peu car il faut le plus souvent une supplémentation à vie, par voie orale le plus souvent avec des doses quotidiennes fortes (1 mg), car un faible pourcentage de vitamine B12 est absorbé par diffusion passive [26]. Lors du traitement initial de la maladie de Biermer, le traitement pourra être débuté par voie parentérale. Les besoins sont imprévisibles dans les cas de maldigestion et doivent dans ce cas être adaptés à des contrôles réguliers du dosage sérique de vitamine B12 et de la NFS à distance de la supplémentation [26].

4.3.2.3. Anémie liée à l'insuffisance rénale chronique

Le rôle étiologique d'une insuffisance rénale chronique (IRC) du sujet âgé dans une anémie arégénérative, classiquement normocytaire ou modérément macrocytaire, est une situation clinique fréquente et sous-estimée [27-29].

Une clairance de la créatinine < 30 mL/min est habituellement retenue pour considérer l'IRC comme responsable mais une clairance de l'ordre de 40 mL/min peut déjà s'accompagner d'une anémie, la profondeur de l'anémie étant globalement corrélée à la profondeur de l'insuffisance rénale [14]. Le mécanisme physiopathologique principal est une diminution de la production rénale d'EPO responsable d'une hypoplasie de la lignée rouge [27,28].

Le traitement par EPO, simple et bien codifié, a radicalement changé la prise en charge des insuffisants rénaux chroniques et il n'y a aucune raison de priver les patients âgés de cette avancée thérapeutique [29]. La mise en route de ce traitement nécessite la supplémentation d'éventuelles carences, martiale notamment.

4.3.2.4. Pathologies endocriniennes

Certaines pathologies endocriniennes sont, rarement, responsables d'anémies normocytaires ou modérément macrocytaires [13]. Les dysthyroïdies, principalement hypothyroïdie, doivent être recherchées par un simple dosage de la TSH (*thyroid-stimulating hormone*). Chez l'homme, un hypogonadisme secondaire à une castration chirurgicale ou chimique pour cancer de la prostate peut être responsable d'une anémie normocytaire arégénérative chronique. Enfin, l'anémie fait partie du tableau classique d'insuffisance anté-hypophysaire, dont le diagnostic clinique peut être difficile chez les patients âgés. La correction des anémies dans ces cas passe en premier lieu par la correction si possible de la pathologie endocrinienne.

4.3.2.5. Aucune étiologie évidente : recherche d'une cause centrale avec la réalisation d'un myélogramme

Chez les patients âgés, environ un tiers des anémies ont une cause carencielle (fer, folates, vitamine B12), un tiers une anémie liée à des comorbidités chroniques (IRC, pathologies inflammatoires...), et un tiers, une anémie « inexpliquée » [2]. Dans ces derniers cas la réalisation d'un myélogramme est nécessaire, de préférence à distance d'un épisode aigu (*figure 4*). Ainsi pour exemple, lors d'une pneumopathie aiguë chez un patient de plus de 80 ans, un excès de cellules jeunes dans la lignée granuleuse est possible jusque plus de 4 semaines après sa survenue. De même, la présence d'anomalies morphologiques au frottis ne signe pas systématiquement une hémopathie type syndrome myélodysplasique (ex : corps de Döhle, basophilie persistante et hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles dans le cas de sepsis graves).

Outre l'hémogramme avec examen du frottis et la numération des réticulocytes, il conviendra de disposer des examens listés dans le *tableau I* lors de la réalisation du myélogramme. D'autre part, la persistance d'une cytopénie pendant plus de 6 mois est à vérifier. Le myélogramme est donc un geste qui doit intégrer de multiples données pour être concluant.

Selon les éléments clinico-biologiques d'orientation, il conviendra de réfléchir au moment de la réalisation du prélèvement médullaire par ponction sternale ou iliaque, de prélever d'emblée de la moelle en prévision de certains

Tableau I. Examens biologiques complémentaires indiqués pour l'exploration d'une cytopénie chez le patient âgé

• Ionogramme sanguin, protides sanguins, créatinine (fonction rénale), calcémie, LDH • Bilan hépatique • Bilan martial : ferritine, fer sérique, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine • Bilan inflammatoire : CRP, haptoglobine, fibrinogène	• Dosage de vitamine B12 • Dosage des folates intra-érythrocytaires ou sériques • Dosage de TSH • Électrophorèse des protéines sériques : albumine, α_2-globulines, recherche d'une gammapathie monoclonale • Bilan nutritionnel : pré-albumine
---	---

examens complémentaires (caryotype, immuno-phénotypage, biologie moléculaire...), en plus de la confection des frottis. Dans certains cas, c'est une biopsie ostéo-médullaire qui sera réalisée d'emblée (syndromes lympho-prolifératifs...) ou si le myélogramme est pauvre. La démarche pour diagnostiquer une hémopathie maligne ne diffère pas de celle du patient plus jeune. Aussi, nous ne ferons qu'un bref rappel sur les syndromes myélodysplasiques, dont l'incidence augmente avec l'âge.

4.3.2.6. Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe hétérogène de pathologies clonales de la cellule souche pluripotente myéloïde, qui ont en commun une moelle riche avec des signes de dysmyéopoïèse, une ou plusieurs cytopénies périphériques, et un risque de transformation en leucémie aiguë myéloblastique. Ils concernent essentiellement le sujet âgé de plus de 60 ans et plus particulièrement les sujets de plus de 70 ans avec une incidence annuelle de 70 pour 100 000 sujets dans la tranche d'âge 70-80 ans, et représentent donc une des hémopathies les plus fréquentes en gériatrie. À l'heure actuelle, les SMD expliqueraient 10 % des anémies inexplicables du sujet âgé, chiffre sans doute encore sous-estimé [10,30]. L'activité professionnelle antérieure et la notion d'exposition à des toxiques professionnels ou environnementaux devront être recherchées, de même que des antécédents de radiothérapie et/ou chimiothérapie par agents alkylants et inhibiteurs de topoisomérase de type II.

Une anémie est présente dans 90 % des cas de SMD, associée à une autre cytopénie périphérique dans 50 % des cas [31]. Plus rarement, ce diagnostic peut être évoqué devant une thrombopénie ou une neutropénie isolée. L'anémie est le plus souvent macrocytaire voire normocytaire. La réalisation d'un frottis sanguin permet une orientation diagnostique avec l'observation d'anomalies

morphologiques (*figures 1 à 3*). C'est la réalisation du myélogramme associé à un caryotype médullaire qui va permettre de poser le diagnostic de SMD et donner des indications pronostiques. Les anomalies morphologiques devront être recherchées attentivement, notamment celles touchant la lignée mégacaryocytaire. Une biopsie ostéo-médullaire ne sera réalisée qu'en cas de moelle pauvre ou de myélofibrose. La dernière classification de l'OMS de 2016 propose une nouvelle classification des SMD incluant non seulement des critères morphologiques mais également cytogénétiques et moléculaires [32].

La prise en charge est avant tout symptomatique chez les patients âgés. Elle consiste classiquement en des transfusions de culots globulaires à un rythme adapté à chaque patient, en fonction de la tolérance de l'anémie, elle-même fonction des pathologies associées. Récemment développée, l'utilisation de facteurs de croissance, principalement l'EPO, semble permettre une indépendance transfusionnelle dans environ 60 % des cas chez les patients âgés. Enfin, l'efficacité des agents hypométhylants permet de prolonger la survie dans les SMD à haut risque.

5. Conclusion

Devant la découverte d'une ou plusieurs cytopénies, la mise en œuvre d'une démarche diagnostique rigoureuse associant cliniciens et biologistes doit conduire à l'identification des causes souvent multiples et intriquées chez le patient âgé. L'examen minutieux des frottis sanguins voire médullaires par un biologiste averti est indispensable. Plusieurs semaines voire plusieurs mois peuvent être nécessaires pour un diagnostic de certitude, afin de permettre une prise en charge thérapeutique optimale du patient.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Culleton BF, Mannis BJ, Zhang J, et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006; 107:3841-6.
- [2] Guralnick JM, Ershler WB, Schrier SL, et al. Anemia in the elderly: a public health crisis. In American Society of Hematology Education program book, 2005, Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogelsang GB, Ed., Washington DC, 528-32.
- [3] Steensma P, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc* 2007; 82:958-66.

- [4] Société Française d'Hématologie. In Hématologie, 2^e ed., Coll. Les référentiels des Collèges, Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux, 2014.
- [5] Béghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116:3S-10S.
- [6] Chaves PHM, Xue QL, Guralnick JM, et al. What constitutes normal haemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1811-6.
- [7] Horowitz GL. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. - C28-A3c. Approved Guideline - Third Ed., 2010.

- [8] Troussard X., Vol S., Cornet E., et al. Full blood count normal reference values for adults in France. *J Clin Pathol.* 2014, 67, 341-4.
- [9] Troussard X, Vol S, Cornet E, et al. Valeurs de référence de l'héogramme de l'adulte en France métropolitaine, *Ann Biol Clin (Paris)*, 2014; 72 : 561-81.
- [10] Pautas E, Siguret V, Kim TM, et al. Anemia in the elderly: usefulness of an easy and comprehensive laboratory screen. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70:643-7.
- [11] Lipschitz DA, Uduka KB, Million KY, et al. Effect of age on hematopoiesis on man. *Blood* 1984; 163:502-9.
- [12] Marley S, Lewis J, Davidson R, et al. Evidence for a continuous decline in stem cell number with age. *Br J Haematol* 1999; 106: 162-6.
- [13] Merchant AA, Roy CN. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *Br J Haematol* 2012; 156:173-85.
- [14] den Elzen WP, Gussekloo J. Anaemia in older persons. *Neth J Med.* 2011; 69:260-7.
- [15] Guralnik JM, Eisenstaedt R, Ferruci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263-8.
- [16] Mézière A, Audureau E, Vairalles S, et al. B12 deficiency increases with age in hospitalized patients: a study on 14,904 samples. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:1576-85.
- [17] Pautas E, Alexandra JF, Siriwardana M, et al. État d'hydratation extra-cellulaire et taux d'hémoglobine chez des patients âgés admis en court-séjour. *La Revue de Gériatrie* 2003; 28:799-802.
- [18] Murphy PT, Hutchison RM. Identification and treatment of anemia in older patients. *Drugs Aging* 1994; 4:113-27.
- [19] Le Petitcorps H, Monti A, Pautas E. Anémie par carence ferrique du sujet âgé: utilisation pratique des biomarqueurs. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2015; 73 : 639-42.
- [20] Busti F, Campostrini N, Martinelli N et al. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol.* 2014, 5, 1-9.
- [21] Haute Autorité de Santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. www.has-sante.fr Mars 2011.
- [22] Chaïbi P, Merlin L, Ourad W, et al. Conduite à tenir devant une anémie chez un sujet âgé. *La Revue de Gériatrie* 2003; 28:57-68.
- [23] Pautas E, Siguret V, Gouin-Thibault I. Anémie du sujet âgé. *Traité de Médecine AKOS – EMC* 3/1128. Elsevier SAS, 2013.
- [24] Morley JE. Undernutrition in older adults. *Fam Pract* 2012; 29 (Suppl 1):i89-i93.
- [25] Andres E, Serraj K, Federici L, et al. Anemia in elderly patients: new insights into an old disorder. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13 :519-27.
- [26] Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 2041-2.
- [27] Cumming RG, Mitchell P, Craig JC, Knight JF. Renal impairment and anemia in a population-based study of older people. *Int Med J* 2004; 34:20-3.
- [28] Adamson JW. Renal disease and anemia in the elderly. *Semin Hematol* 2008; 45:235-41.
- [29] Ble A, Fink JC, Woodman RC, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons. The InCHIANTI study. *Arch Intern Med* 2005; 16 :2222-7.
- [30] Fenaux P, Adès L, Dreyfus F. In Les syndromes myélodysplasiques. Coll FMC / Hématologie. John Libbey Eurotext Ed, Issy-les-Moulineaux, 2016.
- [31] Dewulf G, Gouin I, Pautas E, et al. Syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique: profil cytologique de 100 patients. *Ann Biol Clin* 2004; 62:197-202.
- [32] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the world health organization of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016, 127: 2391-2405.

Spécificités de la biochimie clinique gériatrique

Jacques Myara ^{a,*}, Anne Myara ^b

RÉSUMÉ

Dans cette revue, sont abordées les particularités biochimiques de la biologie clinique gériatrique : bilan hydro-électrolytique (ionogramme plasmatique et urinaire) et acido-basique (gazométrie), marqueurs de la fonction rénale et estimation du DFG (débit de filtration glomérulaire), endocrinologie (diabète, thyroïde et autres glandes), dénutrition (protéines, lipides et carences vitaminiques), métabolisme osseux, système cardio-vasculaire (bilan lipidique, troponine et BNP), inflammation, marqueurs tumoraux, fonction hépatique et maladies neurodégénératives. Les points suivants sont traités : le vieillissement physiologique et pathologique, les intervalles de référence et les valeurs seuil des paramètres biochimiques ainsi que certaines difficultés dans l'interprétation des bilans biochimiques. Pour illustrer notre propos, les résultats de certains travaux réalisés au sein du laboratoire de biochimie de l'hôpital gériatrique Charles-Foix (IVRY, 94) sont donnés. Au plan bibliographique, les références les plus récentes sont privilégiées et nous avons signalé également les aspects spécifiquement gériatriques des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Biochimie clinique - gériatrie - intervalles de référence - valeurs seuil - vieillissement pathologique - vieillissement physiologique.

SUMMARY

Characteristics of Geriatric clinical biochemistry

In this review, the biochemical characteristics of geriatric clinical biology have been given: electrolyte and acid-base disorders, renal function markers and estimated glomerular filtration rate (EGFR), endocrinology (insulin and diabetes, thyroid and others glands), undernutrition (protein, lipid and vitamin deficiencies), bone metabolism, cardiovascular system (lipid profile, troponins and BNP), inflammation, tumor markers, liver function and neurodegenerative diseases. The following items have been discussed: physiological and pathological ageing, reference intervals and threshold of the biochemical parameters and some aspects of biological interpretation. To illustrate this matter, some data from biochemistry laboratory of the geriatric hospital Charles-Foix (Ivry, 94, France) have been given. Only recent scientific geriatric papers have been provided and also the specific geriatric aspects of the guide lines from HAS (Haute Autorité de Santé).

Clinical Biochemistry - elderly - pathological ageing - reference intervals - threshold - physiological ageing.

1. Introduction

Le vieillissement physiologique se caractérise par le déclin progressif des fonctions de nombreux organes associé, pour certains d'entre eux, à des perturbations biologiques. L'âge est également un facteur de risque important de nombreuses maladies chroniques ce qui rend parfois difficile la distinction entre des modifications biologiques physiologiques dues à l'âge et un processus pathologique. Cette difficulté est accentuée par l'absence fréquente de valeurs usuelles et de valeurs seuil spécifiques gériatriques (ces valeurs étant souvent transposées à partir des valeurs issues d'une population d'adultes jeunes). Les normes par tranches d'âge sont difficiles à déterminer en raison du nombre limité de patients aux âges extrêmes de la vie et de la polypathologie qui limite la sélection d'une population saine. Les conséquences de ces difficultés ne se manifestent pas exclusivement dans le cadre du diagnostic

mais concernent également la surveillance thérapeutique ; c'est le cas en particulier de l'ajustement posologique des médicaments à élimination rénale qui nécessite la connaissance précise de la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le biologiste sera également confronté à la qualité des prélèvements réceptionnés (recueil urinaire aléatoire, prélèvements sanguins difficiles responsables d'une hémolyse, d'une hémococoncentration et d'une acidose locale). La « polymédication » augmente également le risque des interférences médicamenteuses. Au plan bibliographique, se pose le problème de la définition du sujet âgé. Selon les études, la limite d'âge inférieure de la population gériatrique retenue oscille entre 65 et 85 ans. Un échantillonnage souvent réduit et des méthodes de dosages en évolution permanente contribuent également à l'accumulation de résultats bibliographiques divergents. L'ensemble de ces difficultés met en valeur le travail ardu effectué par les groupes d'experts des agences officielles d'évaluation qui ont essayé d'élaborer des recommandations distinctives pour la population gériatrique. Nous avons regroupé dans le **tableau I** les références des évaluations et recommandations énoncées par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) et la Haute Autorité de Santé (HAS) citées dans notre revue.

a Laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Oncologique

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Charles Foix
47-83, bd de l'Hôpital, 75013 Paris

b Laboratoire de Biologie

Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph
185, rue Raymond Losserand, 75674 Paris cedex 14

*Correspondance

jacques.myara@psl.aphp.fr

article reçu le 15 février 2016, accepté le 6 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Tableau I - Références des évaluations et recommandations énoncées par l'AFSSAPS, l'ANAES et la HAS (www.has-sante.fr) citées dans le texte.

	Intitulés	Dates
Rein		
	Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique – Estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI	HAS Juillet 2012
Endocrinologie		
	Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte	ANAES Décembre 1998
	Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte	ANAES Février 2000
	Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes à partir de 45 ans	HAS Janvier 2005
	Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge	HAS Avril 2007
	Syndrome de Cushing – Protocole national de diagnostic et de soins	HAS Septembre 2008
	Syndrome de Cushing – Protocole national de diagnostic et de soins (actualisation)	HAS Janvier 2010
	Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2	HAS Janvier 2013
	Saizen® (somatotropine) – Fiche d'information thérapeutique	HAS Mars 2013
	Sujet diabétique âgé de plus de 75 ans	HAS Octobre 2014
Dénutrition		
	Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés	ANAES Septembre 2003
	Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée	HAS Avril 2007
	Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge	HAS Décembre 2011
	Utilité clinique du dosage de la vitamine D	HAS Octobre 2013
Métabolisme osseux		
	Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose	HAS Juillet 2006
	Ostéoporose – Indications de l'ostéodensitométrie	HAS Décembre 2011
Cardio-vasculaire		
	Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique	AFSSAPS Mars 2005
	Utilisation des marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque chez l'adulte en médecine ambulatoire	HAS Février 2010
	Insuffisance cardiaque – Guide du parcours de soins	HAS Juin 2014
Inflammation		
		ANAES 2003
Insuffisance hépatocellulaire		
	Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée	HAS Décembre 2006
	Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique – Diagnostic de la cirrhose non compliquée	HAS Décembre 2008
	Évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique	HAS Juin 2014
Maladies neurodégénératives		
	Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge	HAS Décembre 2011

2. Bilan hydro-électrolytique et acido-basique

Le rein est le principal organe permettant de réguler l'équilibre hydro-minéral de l'organisme. Le vieillissement a pour conséquence une diminution progressive du nombre de glomérules fonctionnels. Les réserves sont telles qu'elles sont largement suffisantes pour assurer une fonction rénale satisfaisante chez le sujet âgé en bonne santé. Malgré une baisse du volume d'eau intracellulaire, le patient âgé conserve un volume extracellulaire (plasmatique et interstitiel) normal. Les concentrations plasmatiques des principaux électrolytes se maintiennent également dans l'intervalle des

valeurs usuelles de l'adulte jeune. La diminution de la réserve fonctionnelle du rein, associée à une diminution de la perception de la soif et aux modifications hormonales portant sur l'hormone antidiurétique (ADH) et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), rendent toutefois le sujet âgé plus vulnérable aux perturbations pathologiques et aux effets secondaires de certains médicaments (diurétiques et médicaments intervenant sur le SRAA). La déshydratation et les troubles électrolytiques qui en résultent constituent un motif important d'hospitalisation chez le sujet âgé [1].

2.1. Ionogramme plasmatique

Les dysnatrémies sont les anomalies électrolytiques les plus fréquemment rencontrées chez le sujet âgé et sont

associées à une morbidité et une mortalité [2] plus importantes. La natrémie est classiquement considérée comme un marqueur de l'état d'hydratation du secteur intracellulaire. En effet, associée à la glycémie et à l'osmolalité mesurée, elle permet d'évaluer la tonicité plasmatique qui régit l'état d'hydratation du secteur intracellulaire. Une augmentation de la tonicité du plasma aura comme conséquence une sortie de l'eau de la cellule vers le plasma (afin de normaliser la tonicité) ce qui provoquera une déshydratation intracellulaire. Inversement, toute diminution de la tonicité sera responsable d'une entrée de l'eau dans la cellule à l'origine d'une hyperhydratation. La natrémie peut également être utilisée comme marqueur de l'état d'hydratation extracellulaire. Une hyponatrémie pourra être observée au cours d'une perte en eau hypertonique ou d'une inflation en eau hypotonique. Réciproquement, une hypernatrémie s'observera au cours d'une déshydratation hypotonique ou d'une hyperhydratation hypertonique. Aucune modification de la natrémie ne sera observée au cours d'une perte ou d'un gain en eau isotonique. L'interprétation de la natrémie chez le sujet âgé, dans le cadre d'un trouble de l'hydratation, est particulièrement intéressante car ce paramètre est indépendant de l'existence d'une dénutrition protéino-énergétique ou de perturbations hématologiques. Au cours de la vague de chaleur du mois d'août 2003 [3], de nombreuses perturbations biologiques ont été observées chez les patients âgés hospitalisés, notamment concernant la natrémie. L'hyperthermie importante (supérieure à 40 °C) et l'hyperventilation réactionnelle associées au coup de chaleur ont été à l'origine d'une perte en eau hypotonique associée à une hypernatrémie. Dans un deuxième temps, l'apport par voie orale d'une eau hypotonique (l'eau du robinet est pauvre en sodium) a normalisé transitoirement la natrémie puis provoqué une hyponatrémie lorsque cet apport en eau était trop important. L'arbre diagnostique d'une hypo et d'une hypernatrémie suit le même schéma que celui de l'adulte jeune. Ce schéma fait appel à l'évaluation de l'état d'hydratation extracellulaire, à la détermination de la natriurèse des 24 h et à la créatininémie. Dans la population gériatrique, les hyponatrémies sont plus fréquentes que les hypernatrémies. La natriurèse des 24 h étant rarement effectuée chez le patient âgé, cela rend le diagnostic étiologique d'une dysnatrémie plus délicat. Devant une hyponatrémie, certaines pathologies, plus fréquemment rencontrées dans la population gériatrique, devront être envisagées en premier lieu [traitement par diurétiques, insuffisance cardiaque et sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique (SIADH) d'origine iatrogène]. De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire une hyponatrémie ce qui explique la fréquence élevée de cette étiologie chez le patient âgé recevant une polymédication. Au cours du vieillissement physiologique, il apparaît une tendance à l'hyperkaliémie associée à une diminution du CO_2 total (le terme « bicarbonate » est incorrect dans le cadre du ionogramme plasmatique). Ces modifications résulteraient d'une altération de la fonction tubulaire distale et d'une tendance à l'hypoaldostéronisme. En pathologie, une hypokaliémie associée à une alcalose métabolique s'observe tout particulièrement chez les patients âgés traités par les diurétiques de l'anse (furosémide, thiazidiques). La protéinémie est classiquement considérée comme le

marqueur biochimique de l'état d'hydratation du secteur extracellulaire. Ce paramètre est difficilement interprétable chez le sujet âgé dénutri en raison de la diminution de la concentration de l'albumine plasmatique. Inversement, la présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale en forte concentration dans le plasma ne permettra pas d'interpréter correctement la protéinémie dans le cadre d'un trouble de l'hydratation. Les marqueurs hématologiques de l'hydratation (hémoglobine, hématocrite) présentent les mêmes limites que la protéinémie du fait de l'anémie fréquemment rencontrée dans la population gériatrique. Enfin, se rajoute le fait que certains signes cliniques sont difficilement interprétables (par exemple, la persistance du pli cutané chez un patient dénutri). Au cours de l'exploration biologique, il faudra être particulièrement attentif aux résultats discordants qui tradiraient une polypathologie (exemples : chez un patient déshydraté, l'association hémoglobine normale + hyperprotéinémie fera suspecter une anémie et l'association hémoglobine augmentée + protéinémie normale, une dénutrition).

La détermination du chlorure associée à celle de la natrémie, du potassium, du CO_2 total et éventuellement de la protéinémie, permet le calcul du trou anionique plasmatique (TAp). Ce dernier constitue un paramètre indispensable au clinicien pour différencier les deux grands groupes d'acidose métabolique : acidoses avec TAp normal (acidoses hyperchlorémiques) et acidoses avec TAp augmenté (acidoses normo ou hypochlorémiques). La diminution du TAp concerne plus particulièrement le biologiste. La baisse du TAp est le plus souvent la conséquence d'une hypoalbuminémie (pour les formules qui ne tiennent pas compte de la protéinémie) ou d'une erreur du laboratoire (sur la détermination du sodium, chlorure et/ou CO_2 total). En gériatrie, l'emploi d'une formule incorporant la valeur de la protéinémie est à privilégier car elle permet de s'affranchir de l'interférence des protéines dont la concentration est souvent modifiée chez le sujet âgé hospitalisé. La formule utilisant l'albuminémie en remplacement de la protéinémie serait même plus pertinente mais inapplicable en routine car l'albuminémie n'est pas déterminée dans le cadre du ionogramme plasmatique. Outre l'intérêt du TAp dans la validation analytique du ionogramme plasmatique, il permettra également la détection (si la formule tient compte de la protéinémie) d'une Ig monoclonale cationique dont la présence pourra être évoquée, chez le sujet âgé, devant toute diminution importante du TAp. Les Ig monoclonales cationiques concernent surtout les IgG car leur point isoélectrique est plus alcalin que celui des IgA et des IgM.

2.2. Ionogramme urinaire

Le recueil total des urines étant aléatoire chez le sujet âgé alité, incontinent et/ou dément, l'ionogramme urinaire sur les urines de 24 h est rarement effectué en médecine gériatrique, d'autant plus que la pose d'une sonde urinaire n'est pas recommandée en raison du risque élevé d'infection. Seuls les paramètres indépendants du recueil seront donc exploitables. Parmi ces derniers, les rapports U/P (urine/plasma) pour l'urée et la créatinine permettront, comme chez l'adulte jeune, de préciser la nature d'une insuffisance rénale aiguë (fonctionnelle ou organique) et le rapport Na/K (sodium/potassium) la présence d'un hyperaldostéronisme.

2.3. Gazométrie

Au cours du vieillissement physiologique, l'appareil respiratoire subit de nombreuses modifications anatomiques et fonctionnelles s'exerçant en particulier au niveau des échanges gazeux. Le pH sanguin ne se modifie pas ainsi que la pression partielle en CO_2 (pCO_2). Quant à la pO_2 artérielle, elle diminuerait avec l'âge. La réponse ventilatoire à l'hypoxémie et à l'hypercapnie est également nettement diminuée. Une tendance à l'acidose métabolique compensée (pH artériel non modifié, associé à une baisse du bicarbonate et de la pCO_2) apparaîtrait chez les sujets les plus âgés avec pour origine une altération progressive de la fonction rénale. Le patient âgé hospitalisé présente souvent une polypathologie (insuffisance respiratoire, rénale et/ou cardiaque, diarrhées, vomissements, déshydratation, etc.) qui complique l'interprétation de la gazométrie. Les troubles mixtes (métabolique + respiratoire) et opposés (acidose + alcalose) ne sont pas rares d'autant plus que la polymédication augmente la fréquence de certains effets secondaires susceptibles de perturber le fonctionnement pulmonaire et rénal.

3. Fonction rénale

3.1. Marqueurs de la fonction rénale

L'urée est un marqueur peu spécifique de la fonction rénale, surtout chez le sujet âgé. L'urée résulte du catabolisme des acides aminés au niveau hépatique et est éliminée dans l'urine après avoir subi une réabsorption tubulaire. En dehors de l'insuffisance rénale, l'urée plasmatique augmente au cours des déshydratations extracellulaires (existence d'une réabsorption tubulaire partielle inversement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire) et des hypercatabolismes protidiques (fièvre, jeûne, régime riche en protéines, hyperthyroïdie, infections, hémorragies, hypercorticisme, traitement par corticoïdes, etc.) et diminue au cours de l'insuffisance hépatocellulaire et de la dénutrition protéique. Au cours des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles, l'urée plasmatique augmente plus rapidement et de manière plus importante que la créatinine, en raison d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) associée à une élévation de la réabsorption tubulaire.

La créatinine est formée dans le muscle et éliminée par le rein sans réabsorption tubulaire ni sécrétion, ce qui en fait, théoriquement, un marqueur de la filtration glomérulaire uniquement. En réalité, la créatinine subit une sécrétion tubulaire progressive au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale. La créatininémie est dépendante de la masse musculaire, du sexe et de la race. Une augmentation transitoire de ce marqueur est également observée à la suite de l'absorption d'une quantité inhabituelle de viande bouillie (la cuisson transformant la créatine en créatinine). Au début de l'insuffisance rénale, l'augmentation de la créatininémie en relation avec la baisse de la filtration glomérulaire peut être contrebalancée par une baisse de production secondaire à la sarcopénie (pathologie fréquente chez le sujet âgé). Une créatininémie « normale » chez le sujet gériatrique n'exclut donc pas la présence d'une insuffisance rénale.

La cystatine C est une protéine de faible masse moléculaire (13 kD) produite par toutes les cellules nucléées. Elle est filtrée par le glomérule puis réabsorbée et dégradée par le tube contourné proximal. La cystatine C serait plus performante que la créatininémie dans l'évaluation du débit de filtration glomérulaire. Sa concentration plasmatique ne dépend pas de l'âge, du sexe et de l'ethnie et n'est pas influencée par la masse musculaire et les apports protéiques (deux paramètres importants à considérer chez le sujet âgé). Par ailleurs, la cystatine C est un marqueur de la mortalité et d'atteinte cardiovasculaire dans la population gériatrique [4]. Ce paramètre semble donc être le mieux adapté à l'exploration de la fonction rénale chez le sujet âgé d'autant plus qu'il existe un standard international disponible. Malheureusement, le coût élevé de l'analyse limite son utilisation.

3.2. Estimation du DFG

Le DFG est considéré actuellement comme le meilleur marqueur de la fonction rénale. Chez l'adulte jeune, le DFG rapporté à la surface corporelle est de 100 à 130 mL/min/1,73 m². Il diminuerait avec l'âge en moyenne d'environ 1 mL/min/1,73 m² par année [5]. Le DFG est à la base de la classification internationale en 5 stades de la maladie rénale chronique. Il permet également d'adapter la posologie de nombreux médicaments nécessitant l'évaluation de la fonction rénale. Le « gold standard » pour la mesure du DFG est constitué par la mesure de la clairance de substances exogènes uniquement filtrées par le glomérule, telle que l'inuline. Ces techniques coûteuses sont longues à mettre en œuvre et nécessitent l'injection d'un traceur souvent radio-marqué, ce qui n'est pas compatible avec une pratique clinique de routine. La mesure de la créatininémie et de la créatininurie des 24 h suivie du calcul de la clairance par la formule UV/P constitue, en clinique, la procédure de choix pour évaluer la clairance de la créatinine. Ce calcul nécessite le recueil des urines de 24 h qui est, comme indiqué précédemment, difficilement réalisable chez le sujet âgé.

L'évaluation de la clairance de la créatinine selon la formule de Gault et Cockcroft a été utilisée pendant plusieurs décennies pour éviter le recours au recueil urinaire et minorer l'influence de l'âge, du sexe et du poids sur la créatininémie. La formule peut être améliorée en pondérant par la surface corporelle. Comme la créatinine n'est pas uniquement filtrée par le glomérule mais également sécrétée par les tubules, la formule de Gault et Cockcroft ne constitue pas une estimation exacte du DFG. Chez le sujet âgé, la formule de Gault et Cockcroft sous-estime la valeur du DFG, ce qui constitue un inconvénient dans le cadre de la stratification de l'insuffisance rénale chronique (davantage de sujets âgés sont étiquetés comme insuffisants rénaux) et plutôt un avantage (moins de risque de surdosage) dans le cadre de l'adaptation posologique des médicaments à élimination rénale.

D'autres équations ont été proposées pour l'évaluation du DFG : le MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), le CKD-EPI-cr (*Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*, créatinine), le CKD-EPI-cys (formule utilisant la cystatine C en remplacement de la créatinine) et le CKD-EPI-cr-cys (formule utilisant la créatinine et

la cystatine C). Enfin, à partir d'une population issue de l'étude BIS (*Berlin Initiative Study*), deux autres formules ont été proposées pour la population gériatrique, avec ou sans le dosage de la cystatine C (BIS2 et BIS1, respectivement) [6]. Actuellement, il semble difficile de faire un choix entre toutes les équations proposées, surtout pour la population gériatrique en raison du faible nombre de publications s'y référant et des résultats obtenus parfois contradictoires. Chez le sujet âgé, la formule du MDRD a tendance à surestimer la fonction rénale contrairement à la formule de Gault et Cockcroft [7] alors qu'un résultat inverse a été obtenu dans une population composée d'adultes jeunes. Dans la population générale, la formule CKD-EPI-cr donne des valeurs de DFG supérieures à celles du MDRD [8]. Les recommandations de la HAS datées de juillet 2012 préconisent l'emploi de la formule CKD-EPI-cr pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique en précisant que cette formule n'est pas complètement validée dans certaines populations, en particulier chez les patients de plus de 75 ans. Contrairement à ce qui est observé chez l'adulte jeune, la formule CKD-EPI-cr sous-estime le DFG du sujet âgé, surtout chez l'homme [8] avec comme conséquence une augmentation de la prévalence, dans la population gériatrique, de l'insuffisance rénale à partir du stade 3 (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). En ce qui concerne la formule BIS1, celle-ci donne des valeurs de DFG inférieures au MDRD et CKD-EPI-cr chez le sujet âgé de sexe féminin [9] et semble particulièrement intéressante pour les 3 premiers stades de l'insuffisance rénale

Tableau II - Intérêt en gériatrie des différentes formules utilisées dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Equations	Intérêt chez le sujet âgé
Clairance mesurée de la créatinine UV / P	Limité en raison de la qualité du recueil urinaire
Gault et Cockcroft	Sous-estimation du DFG
MDRD	Surestimation du DFG
CKD-Epi-cr	Sous-estimation du DFG
BIS 1-cr	?
CKD-Epi-cys CKD-Epi-cr-cys BIS 2-cr-cyst	Satisfaisant

(DFG supérieure à 30 mL/min/1,73 m²) [10]. Lorsque la valeur de la cystatine C est introduite dans les équations, l'estimation du DGF semble très satisfaisante dans la population gériatrique [11]. L'intérêt en gériatrie de ces différentes formules est résumé dans le **tableau II**.

4. Endocrinologie

Les principales modifications endocriniennes observées au cours du vieillissement physiologique sont résumées dans le **tableau III**.

Tableau III - Modifications endocriniennes observées au cours du vieillissement physiologique.

	Diminution	Augmentation
PANCREAS		
	Sécrétion d'insuline (diminution du nombre et de la fonctionnalité des cellules bêta des îlots de Langerhans)	
THYROÏDE		
	- Capture de l'iode par la thyroïde - Production T4 - Conversion T4 en T3 - T3L et T4L (plasma) (normales ou ↓)	TSH (plasma) (normale ou ↑)
SURRÉNALES		
Glucocorticoïdes	- ACTH (plasma) (normale ou ↓) - Réponse diminuée à l'épreuve de freination à la dexaméthasone	- Cortisolémie (+ déplacement du pic nyctéméral vers horaire plus matinal) - Cortisol salivaire - Cortisolurie
Minéralocorticoïdes	- Rénine et aldostérone (plasma) (dysrégulation du SRAA) - Réponse inadaptée aux épreuves dynamiques	
Androgènes	DHEA et sulfate DHEA (plasma)	
REPRODUCTION		
Femme	Céstradiol (plasma)	FSH (plasma)
Homme	- Testostérone (plasma) (+ perte cycle circadien) - Inhibine B (plasma) - Récepteurs tissulaires des androgènes	- FSH LH (plasma) - SHBG (plasma)
HYPOPHYSE		
Prolactine	Production nocturne (levée partielle de l'action inhibitrice dopaminergique)	
GH	GH et IGF-1 (plasma) : baisse de la production hypophysaire	
ADH		Sensibilité des osmorécepteurs

4.1. Pancréas endocrine

Au cours du vieillissement physiologique, une intolérance au glucose s'installe progressivement dont l'origine principale est une baisse de la sécrétion d'insuline consécutive à une diminution du nombre et de la fonctionnalité des cellules bêta des îlots de Langerhans. Après ingestion d'un repas test, le pic de l'insulinémie observé chez le sujet âgé est plus tardif et d'intensité moindre [12]. La sécrétion des hormones de la contre-régulation (glucagon, notamment) est également diminuée ce qui rend le sujet âgé plus sensible aux épisodes hypoglycémiques (HAS 2014).

Le diabète sucré se caractérise par une hyperglycémie résultant d'une carence de sécrétion d'insuline par le pancréas (diabète de type 1) ou d'un défaut d'utilisation périphérique du glucose (diabète de type 2). L'insulinémie est diminuée dans le type 1 alors qu'elle est normale ou augmentée dans le type 2. Le diagnostic différentiel de ces deux types de diabète est essentiellement clinique. La prescription de l'insulinémie représentait en 2015, au sein de l'hôpital gériatrique Charles-Foix, moins de 0,5 % de l'ensemble des actes d'hormonologie, alors que le diabète sucré est la principale pathologie endocrinienne rencontrée dans la population gériatrique. Le dosage de l'insulinémie est actuellement prescrit en clinique essentiellement dans le cadre de l'exploration des hypoglycémies.

Le diagnostic de diabète est porté par la valeur de la glycémie. L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) ne doit pas être utilisée comme paramètre diagnostique car elle est, en particulier chez les sujets âgés, sous l'influence de nombreux facteurs indépendants d'un trouble glycémique (anomalies hématologiques, en particulier). En revanche, ce paramètre biologique constitue un outil incontournable dans la surveillance thérapeutique. L'hypoglycémie est la principale complication métabolique observée chez le patient âgé diabétique traité. La symptomatologie de l'hypoglycémie chez le patient âgé diabétique est peu spécifique et les conséquences cliniques parfois catastrophiques [13]. Dans la population gériatrique, l'insuline sera préférée aux sulfamides hypoglycémisants. Afin d'éviter les conséquences délétères de l'hypoglycémie, les objectifs thérapeutiques recommandés par la HAS pour la glycémie et l'HbA1c sont moins contraignants que ceux préconisés pour l'adulte jeune diabétique. Les objectifs du contrôle glycémique ont également été pondérés au regard de l'état clinique du patient âgé (**tableau IV**). Quant aux biguanides, ils seront contre-indiqués chez les sujets présentant une insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire et/ou hépatique en raison d'un risque accru d'apparition d'une acidose lactique. En dehors de la

surveillance glycémique, l'impact des complications du diabète sur la fonction rénale et le système cardio-vasculaire autorise, comme chez l'adulte jeune, une surveillance biologique étroite.

Le syndrome métabolique, défini par la coexistence d'une hypertension artérielle (HTA), d'une dyslipidémie, d'un surpoids et d'une résistance à l'insuline, est une pathologie fréquemment rencontrée chez l'adulte d'âge mûr [14]. Au plan physiologique, la composition corporelle se modifie au cours du vieillissement avec pour conséquence une accumulation abdominale de la masse grasseuse et une diminution de la masse musculaire (environ 25 % entre 75 et 80 ans). Le sujet âgé obèse sarcopénique présente un risque de mortalité global plus grand comparativement aux sujets présentant une obésité ou une sarcopénie isolée.

4.2. Thyroïde

La prescription des paramètres du bilan thyroïdien de base (TSH, T4L et T3L) représentait en 2015 les principales demandes provenant de l'hôpital gériatrique Charles-Foix, avec plus de 65 % de l'ensemble des actes d'hormonologie.

4.2.1. Valeurs usuelles

Au cours du vieillissement physiologique, la capture de l'iode par la glande thyroïde, la production de T4 et la conversion de T4 en T3 sont diminuées. Dans le plasma, les concentrations de T4 libre (T4L) et T3 libre (T3L) sont peu modifiées [15] au prix d'une augmentation de la TSH plasmatique observée surtout chez les sujets les plus âgés [16]. Concernant le dosage plasmatique des auto-anticorps antithyroïdiens, l'augmentation observée chez le sujet âgé serait la conséquence d'un processus pathologique lié à l'âge et non la conséquence d'un vieillissement physiologique. Les valeurs usuelles des paramètres du bilan thyroïdien, fournies par les fabricants d'automates et les sociétés de réactifs, sont rarement proposées par tranche d'âge. Chez les sujets âgés, la détermination de ces valeurs usuelles (en particulier pour la TSH) est rendue difficile pour de nombreuses raisons : (1) l'existence d'un cycle nyctéméral qui peut être décalé et d'une forte variabilité intra-individuelle [17] ; (2) l'interférence de nombreux médicaments sur pratiquement toutes les étapes métaboliques de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, (paramètre particulièrement important à considérer dans une population dont la polymédication est fréquente) ; (3) la fréquence relativement importante chez le sujet âgé des dysthyroïdies périphériques frustes qui se caractérisent par la pauvreté de signes cliniques spécifiques (d'où la difficulté du recrutement d'une population témoin réellement exempte de troubles thyroïdiens) ; (4) la présence d'isoformes de la TSH possédant une activité biologique diminuée non détectable par les dosages immunologiques. La baisse de cette bioactivité résulterait de modifications post-traductionnelles touchant notamment la glycosylation de la protéine, processus métabolique jouant un rôle important dans la sécrétion, la dégradation intracellulaire et la clairance plasmatique de la TSH ; (5) l'apparition fréquente chez le patient gériatrique de nombreuses pathologies extrathyroïdiennes qui s'accompagnent d'une perturbation du bilan thyroïdien.

Tableau IV - Objectifs glycémiques thérapeutiques chez les sujets âgés > 75 ans en fonction de l'état clinique.

	Sujets en bonne santé	Sujets fragiles	Sujets malades
Glycémie (g/L)	0,90-1,26	1,26-1,60	1,00 – 2,00
HbA1c (%)	≤ 7,0	≤ 8,0	≤ 9,0

4.2.2. Dyshormonémies des Affections Non Thyroïdiennes (DANT)

Les DANT [18] sont caractérisés par une TSH le plus souvent normale associée à une baisse de la T3L avec ou sans modification de la T4L. Le cas le plus fréquent est celui du syndrome de basse T3 s'accompagnant d'une baisse de la concentration plasmatique de T3L sans modification des deux autres marqueurs thyroïdiens TSH et T4L. Dans une population de consultants gériatriques à l'hôpital Charles-Foix ($n = 616$, $m \pm ET$: $84.5 \pm 5,3$ ans, intervalle: 75-104 ans) présentant une TSH dans les valeurs usuelles (0,27-4,2 mUI/L), 41 patients (6,7 %) d'entre eux présentaient de manière concomitante une diminution de la T3L accompagnée, pour 31 patients (5,0 %), d'une concentration normale de T4L. Dans une population de patients gériatriques hospitalisés, nous avons montré que la dénutrition s'accompagnait d'une diminution de la T3L et d'une augmentation de la T4L avec une TSH non modifiée et ceci quelle que soit la sévérité de la dénutrition. Enfin, l'existence de ces DANT serait considérée comme un facteur de protection pour la population la plus âgée [19].

4.2.3. Dysthyroïdies avérées

La prévalence des dysthyroïdies avérées (cliniques, patentes) augmente avec l'âge et présente une symptomatologie hétérogène qui rend le diagnostic clinique plus délicat que chez l'adulte jeune. Les recommandations de l'HAS pour les examens biologiques utiles au diagnostic et au suivi thérapeutique d'une hypothyroïdie (ANAES décembre 1998) et d'une hyperthyroïdie (ANAES février 2000) ne présentent pas de spécificité gériatrique particulière. Dans le cadre du bilan hormonal thyroïdien de base, la TSH est le seul paramètre à doser en 1^{re} intention (toutes les recommandations nationales et internationales sont unanimes actuellement sur ce point). La T4L sera dosée en 2^e intention si la valeur de la TSH est pathologique (au biologiste de générer éventuellement le dosage de la T4L sur le prélèvement qu'il aura pris soin de conserver). Le dosage de la T3L ne sera réalisé qu'en présence d'une difficulté d'interprétation du couple TSH - T4L (thyrotoxicose à T3, hyperthyroïdie fruste) en dehors des hypothyroïdies pour lesquelles la T3L ne présente aucun intérêt. Cette stratégie qui rentre dans le cadre des économies de santé permettra de définir la nature de l'atteinte thyroïdienne dans la très grande majorité des cas (attention aux atteintes centrales qui s'accompagnent de modifications de la TSH parfois minimes). Le diagnostic étiologique de la dysthyroïdie fera appel aux autres paramètres biologiques, en particulier les auto-anticorps antithyroïdiens. La démarche étiologique des dysthyroïdies ne présente pas de différence majeure entre les adultes jeunes et âgés.

4.2.4. Dysthyroïdies frustes

Pour la HAS (2007), l'hypothyroïdie fruste (d'origine périphérique) est définie dans la population générale par une TSH plasmatique $> 4,0$ mUI/L, confirmé par un 2^e dosage à 1 mois d'intervalle, sans anomalie de la T4L. Les perturbations biologiques non hormonales concernant le bilan lipidique (hypercholestérolémie) deviennent significatives pour des valeurs de TSH plus élevées (> 10 mUI/L). L'âge et le sexe féminin constituent des facteurs prédictifs d'évolution vers

l'hypothyroïdie avérée. Toutefois, il n'existe pas d'argument en faveur d'un dépistage systématique après 65 ans en l'absence d'antécédents thyroïdiens (même chez la femme âgée). Un traitement par la thyroxine sera recommandé si la TSH est supérieure à 10 mUI/L et en présence d'anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO). Le suivi biologique du traitement substitutif ne présente pas de caractéristiques particulières pour la personne âgée par rapport à l'adulte jeune. En raison de l'augmentation physiologique de la TSH plasmatique observée avec l'âge, Fontes et al [16] ont récemment proposé des valeurs usuelles de 0,40 – 5,8 mUI/L et 0,4-6,7 mUI/L, respectivement pour les individus âgés de 60-79 ans et de plus de 80 ans. D'autres auteurs [15] proposent de déplacer la limite supérieure de 4,5 à 6,0 mUI/L après 70 ans et à 7,5 mUI/L après 80 ans. Pour d'Herbomez et al. [17], une limite supérieure à 10 mUI/L a même été proposée pour les patients gériatriques hospitalisés. Au regard des publications récentes [20], le seuil de 4,0 mUI/L donné par l'HAS en 2007 pour définir l'hypothyroïdie fruste du sujet âgé paraît trop bas. En revanche, le seuil de 10 mUI/L proposé par la HAS semble toujours d'actualité pour envisager une intervention thérapeutique.

4.3. Surrénale

4.3.1. Glucocorticoïdes

Un nombre important de perturbations pathologiques observées au cours du vieillissement sont similaires à celles observées chez les adultes jeunes souffrant d'un hypercorticisme (diminution de la densité minérale, sarcopénie, perturbation de la réponse immunitaire, hypertension artérielle, insulino-résistance, atteintes des fonctions cognitives, dépression, etc.). Au plan biologique, de nombreuses études confirment la présence d'une augmentation diurne et nocturne du cortisol sanguin avec l'âge. Cette hypercortisolémie s'accompagne, selon les auteurs, d'une diminution ou d'une concentration plasmatique normale de l'ACTH. Une modification du cycle du cortisol est également observée avec un déplacement du pic nyctéméral vers un horaire plus matinal. Les résultats obtenus pour la cortisolurie doivent être interprétés avec précaution en raison du recueil urinaire aléatoire chez le sujet âgé. Ce problème de recueil n'existe pas pour le prélèvement salivaire qui par ailleurs est non stressant. C'est ainsi que le cortisol salivaire a été retrouvé plus élevé chez les sujets âgés présentant une diminution des fonctions cognitives [21]. Enfin, parmi les épreuves dynamiques, la réponse diminuée à l'épreuve de freination à la dexaméthasone semble corrélée positivement à l'âge et à une baisse également des fonctions cognitives (pour les nombreuses références, [22]). Les recommandations formulées par la HAS pour le diagnostic et le suivi biologique d'un hypercorticisme (HAS 2008, 2010) ne signalent pas de particularité gériatrique. Il en est de même pour l'insuffisance surrénalienne.

4.3.2. Minéralocorticoïdes

L'aldostérone est une hormone qui permet la réabsorption de sodium et d'eau par le rein et l'élimination de potassium et de proton. Sa libération est sous la dépendance du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui est principalement activé par une diminution du débit de

filtration glomérulaire (consécutive à une hypovolémie), une hyponatrémie et une hyperkaliémie. De nombreux travaux ont démontré l'apparition d'une hyporéninémie et d'une hypoaldostéronémie au cours du vieillissement ainsi qu'une réponse inadaptée aux facteurs stimulant le SRAA (position debout, déplétion sodée et charge potassique) et à certaines thérapeutiques antihypertensives (diurétiques et médicaments ayant pour cible le SRAA). Les mécanismes à l'origine de la dysrégulation du SRAA observée au cours du vieillissement son encore sujet à discussion. Les perturbations du SRAA observées au cours du vieillissement physiologique auraient toutefois un impact clinique limité [22]. À notre connaissance, aucune recommandation n'a été éditée à ce jour par la HAS concernant l'emploi des examens biologiques hormonaux dans le cadre de l'exploration d'une hypertension artérielle secondaire. La Société Française d'Hypertension Artérielle préconise [23], pour la recherche d'un hyperaldostéronisme primaire, le dosage plasmatique de la Rénine et de l'aldostérone afin de calculer le rapport Aldostérone/Rénine. Ces deux paramètres étant tous deux diminués au cours du vieillissement physiologique, la valeur seuil du rapport sera peu influencée par l'âge.

4.3.3. Androgènes

Chez le sujet âgé, il a été montré que la concentration plasmatique de la DHEA et de son sulfate (SDHEA) (principaux androgènes surrénaliens) décroissait avec l'âge de manière plus marquée que toutes les autres hormones, ce qui a autorisé certains auteurs à les proposer comme marqueurs du vieillissement physiologique. Un nombre important d'études a démontré une relation entre une baisse de la concentration plasmatique de la DHEA (et/ou de son sulfate) et l'apparition de nombreuses pathologies (anorexie, insuffisance rénale terminale, affections hépatiques et rhumatismales, diabète de type 2, troubles cardio-vasculaires, immunologiques, neurologiques et psychiatriques). Toutefois, l'interférence de certains facteurs physiologiques (sexe) et environnementaux (tabac, exercice, alimentation, stress, médicaments) limite l'intérêt de ce dosage en tant que marqueur du vieillissement, et ceci malgré sa relation avec une diminution de la mortalité observée dans la population masculine. Un traitement substitutif a été expérimenté par le professeur Baulieu et son équipe [24] avec des résultats peu concluants. En outre, une prudence s'impose car les effets secondaires à long terme d'une telle supplémentation ne sont pas encore connus.

4.4. Reproduction

4.4.1. Chez la femme

La ménopause se caractérise, au début, par une augmentation plasmatique progressive de la FSH et LH et une diminution de l'œstradiol, puis ces modifications s'accroissent au moment de la périménopause pour se stabiliser au cours de la période post-ménopausique. La perte folliculaire, responsable du vieillissement ovarien physiologique, s'accompagne également d'une baisse de la concentration plasmatique de l'hormone antimüllérienne (AMH – « Anti-Müllerian Hormone ») qui précède largement l'augmentation observée pour la FSH [17]. La prescription, chez la femme de plus de 45 ans, du dosage de la LH et de la FSH n'est

recommandée ni pour le diagnostic de péri-ménopause ou de ménopause ni pour décider de l'instauration d'un traitement substitutif (HAS 2005). Dans le cadre du suivi d'un traitement hormonal substitutif, le dosage de la FSH est inutile car il peut rester élevé même si la supplémentation a été bien menée (HAS 2005).

4.4.2. Chez l'homme

Le vieillissement masculin s'accompagne d'une diminution progressive et modérée des fonctions testiculaires exocrine (spermatogenèse) et endocrine (testostérone totale et biodisponible) n'empêchant pas la procréation jusqu'à un âge avancé. Ces troubles s'accompagneraient toutefois d'une baisse des fonctions cognitives [25]. Un traitement substitutif pourra être discuté (attention aux complications cardio-vasculaires et prostatiques) devant une vraie hypoandrogénie qui associerait une baisse importante de la testostérone et des signes cliniques péjoratifs tels qu'une sarcopénie et une ostéoporose [26].

4.5. Hypophyse

4.5.1. Prolactine

La prolactine est une hormone antéhypophysaire caractérisée par une sécrétion pulsatile. Au cours du vieillissement physiologique, l'amplitude de la sécrétion nocturne est diminuée contrairement à celle de la sécrétion diurne. En outre, le pic de sécrétion (acrophase) et les phases de sommeil et d'éveil sont plus précoces. Ces modifications résulteraient d'une levée partielle de l'action inhibitrice dopaminergique sur la production nocturne de prolactine. Un traitement par métoclopramide (médicament antidopaminergique) permettrait ainsi de rétablir le cycle normal du sommeil chez le sujet âgé. Chez les patients gériatriques « polymédiqués », la recherche étiologique d'un trouble portant sur la prolactine est dominée par les origines pharmacologiques.

4.5.2. Hormone de croissance (GH)

L'hormone de croissance (GH, *growth hormone*) est une hormone antéhypophysaire sécrétée dans le plasma de manière pulsatile ce qui complique l'interprétation physiopathologique de son dosage. La GH stimule la production hépatique d'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) (ou somatomédine C) dont la concentration plasmatique est beaucoup plus stable. Son dosage est considéré comme un reflet indirect de la concentration moyenne de GH. La production de GH diminue au cours du vieillissement ainsi que celui de l'IGF-1. Le consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie recommande d'établir des valeurs usuelles par tranches d'âge de 10 ans. Ces normes devraient également être établies en fonction du sexe et pour chaque trousse de dosage [17]. Chez l'adulte jeune, la déficience en GH s'exprime par de nombreuses manifestations morphologiques, métaboliques et fonctionnelles rencontrées également chez le sujet âgé [26]. Cette analogie a permis de spéculer sur l'intérêt, chez le sujet âgé en bonne santé, d'une thérapeutique substitutive qui n'a prouvé qu'imparfaitement son efficacité et dont les effets secondaires ne sont pas encore totalement évalués. Chez l'adulte, la HAS (2013) recommande la recherche d'un déficit en GH uniquement

chez les sujets ayant eu un déficit somatotrope dans l'enfance, subi une radiothérapie cérébrale ou présentant une pathologie hypothalamo-hypophysaire. Toujours selon la HAS, l'instauration d'un traitement par la GH n'est pas justifiée chez l'adulte de plus de 60 ans.

4.5.3. Hormone antidiurétique (ADH)

L'ADH dénommée également vasopressine (AVP « Arginine VasoPressine ») est un petit peptide synthétisé par l'hypothalamus et stocké dans la posthypophyse. Au plan physiologique, sa libération est principalement sous la dépendance de l'osmolalité plasmatique. Une augmentation minime (1 %) de l'osmolalité à partir d'une valeur seuil physiologique de 280 mosmol/kg d'eau est suffisante pour stimuler sa libération avec pour conséquence, sur le rein, une inhibition de la réabsorption de l'eau au niveau du canal collecteur. La majorité des études montre que la concentration plasmatique basale de l'ADH est plutôt augmentée chez le sujet âgé en bonne santé [27]. Cette augmentation serait la conséquence d'une plus grande sensibilité des osmorécepteurs centraux apparaissant au cours du vieillissement physiologique et expliquerait, en partie, l'incidence plus élevée des SIADH (sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique) idiopathiques observée dans la population gériatrique. La forte dépendance de la sécrétion de l'ADH aux stimuli osmotiques explique la difficulté de l'interprétation de son dosage plasmatique basal et l'intérêt de la mise en route d'épreuves dynamiques (épreuves de charge ou de restriction hydrique). Ces épreuves étant difficilement envisageables chez le sujet âgé en raison des risques encourus (aggravation des troubles hydriques et apparition de troubles neurologiques), les gériatres devront se satisfaire des dosages plasmatique et urinaire à l'état basal du sodium et de l'osmolalité.

5. Dénutrition

Il existe deux grands groupes de nutriments, les macronutriments (protéines, lipides et glucides) nécessaires au maintien des structures et aux besoins énergétique et les micronutriments (composés présents en faible quantité : minéraux, oligo-éléments, vitamines, éléments-trace) nécessaires au maintien des fonctions cellulaires. La dénutrition qui touche les macronutriments est appelée dénutrition protéino-énergétique. Cette dénutrition est fréquemment rencontrée chez le sujet âgé (4-10 % des sujets vivant à domicile, 15-38 % des sujets vivants en maison de retraite et 30-70 % des sujets hospitalisés) (HAS 2007) et constitue un facteur important de mortalité et de morbidité. Cette dénutrition s'accompagne souvent d'un défaut d'apport en micronutriments, vitamines en particulier. Seules les carences concernant les vitamines D, B9 et B12, couramment dosées dans les laboratoires de biologie, seront traitées dans cette revue.

5.1. Dénutrition protéino-énergétique

Aucun paramètre biologique n'a été retenu par la HAS en 2007 pour le dépistage d'une dénutrition protéino-énergétique. Pour le diagnostic, seule l'albumine (valeur usuelles 38-48 g/L) a été proposée comme paramètre biologique. Une valeur d'albuminémie inférieure à 35 g/L

est contributive au diagnostic de dénutrition, une valeur inférieure à 30 g/L d'une dénutrition sévère. Ces seuils ont été revus à la hausse par rapport aux précédentes recommandations datant de 2003 (ANAES) afin d'instaurer une prise en charge nutritionnelle plus précoce. Pour le suivi thérapeutique, les marqueurs biologiques sont les plus intéressants car ils se normalisent les premiers. Le dosage de l'albumine est recommandé tous les mois par la HAS (sauf en présence d'une albuminémie initialement normale). La transthyréline (préalbumine) (valeurs usuelles 200-400 mg/L) constitue « un outil supplémentaire » qui permet, du fait d'une demi-vie plasmatique beaucoup plus courte (2 jours *versus* 20 jours pour l'albumine), un réajustement thérapeutique plus rapide (2-3 semaines *versus* 1 mois). L'objectif de la « renutrition » au plan biologique est d'obtenir une albuminémie supérieure à 30 g/L et une concentration plasmatique de transthyréline supérieure à 200 mg/L. Attention, ces deux paramètres ne sont pas spécifiques d'une dénutrition. De nombreuses autres pathologies peuvent être à l'origine d'une diminution ou d'une augmentation de leur concentration plasmatique (*tableau V*). Pour l'interprétation du bilan biologique nutritionnel, il faudra tout particulièrement tenir compte de l'état inflammatoire et de la fonction rénale du patient ainsi que de la présence éventuelle d'un trouble de l'hydratation. Le patient gériatrique étant un patient polypathologique, l'intégration du bilan nutritionnel pourra se justifier dans le cadre plus général d'un profil protéique de dépistage. De nombreux indices nutritionnels sont utilisés pour apprécier le risque de dénutrition [28] dont certains utilisent la concentration plasmatique de l'albumine ; c'est le cas du GNRI (« *Geriatric Nutritional Risk Index* ») spécialement élaboré pour la population gériatrique. L'albuminémie est également un marqueur du risque de mortalité et de déclin fonctionnel chez le sujet âgé. Elle semble toutefois moins performante que certains marqueurs de l'inflammation telle que la CRP (protéine-C-Réactive). Associées à la CRP et à l'orosomucoïde, l'albumine et la transthyréline rentrent dans le calcul du PINI (*Pronostic Inflammatory and Nutritional Index*) couramment utilisé en gériatrie pour stratifier le risque de mortalité et d'institutionnalisation.

Tableau V – Principales pathologies à l'origine d'une modification de la concentration plasmatique de l'albumine et de la transthyréline observée chez le sujet âgé.

	Albumine	Transthyréline (préalbumine)
Dénutrition (HAS 2007)	OUI (↓) Modérée : 30-35 g/L Sévère : < 30 g/L	OUI (↓)
Troubles de l'hydratation	OUI	NON
- Inflammation - Insuffisance hépatique - Pertes rénales, digestives, cutanées - Hémopathies - Hyperthyroïdie	OUI (↓)	OUI (↓)
Statut marital	NON	NON
Insuffisance rénale chronique	NON	OUI (↑)
Médicaments	NON	OUI (↑) : corticoïdes (↓) : œstrogènes

La concentration plasmatique de nombreuses autres protéines est influencée par une dénutrition protéino-énergétique (transferrine, apolipoprotéine A1, IGF-1, facteurs du complément, etc.) perturbant ainsi l'interprétation d'un grand nombre d'explorations biologiques. Au plan pharmacologique, la dénutrition protéino-énergétique via l'hypo-albuminémie (à l'origine d'une augmentation de la fraction libre du médicament) et la diminution de la masse maigre (au profit de la masse grasse) est susceptible de modifier la biodisponibilité de nombreux médicaments.

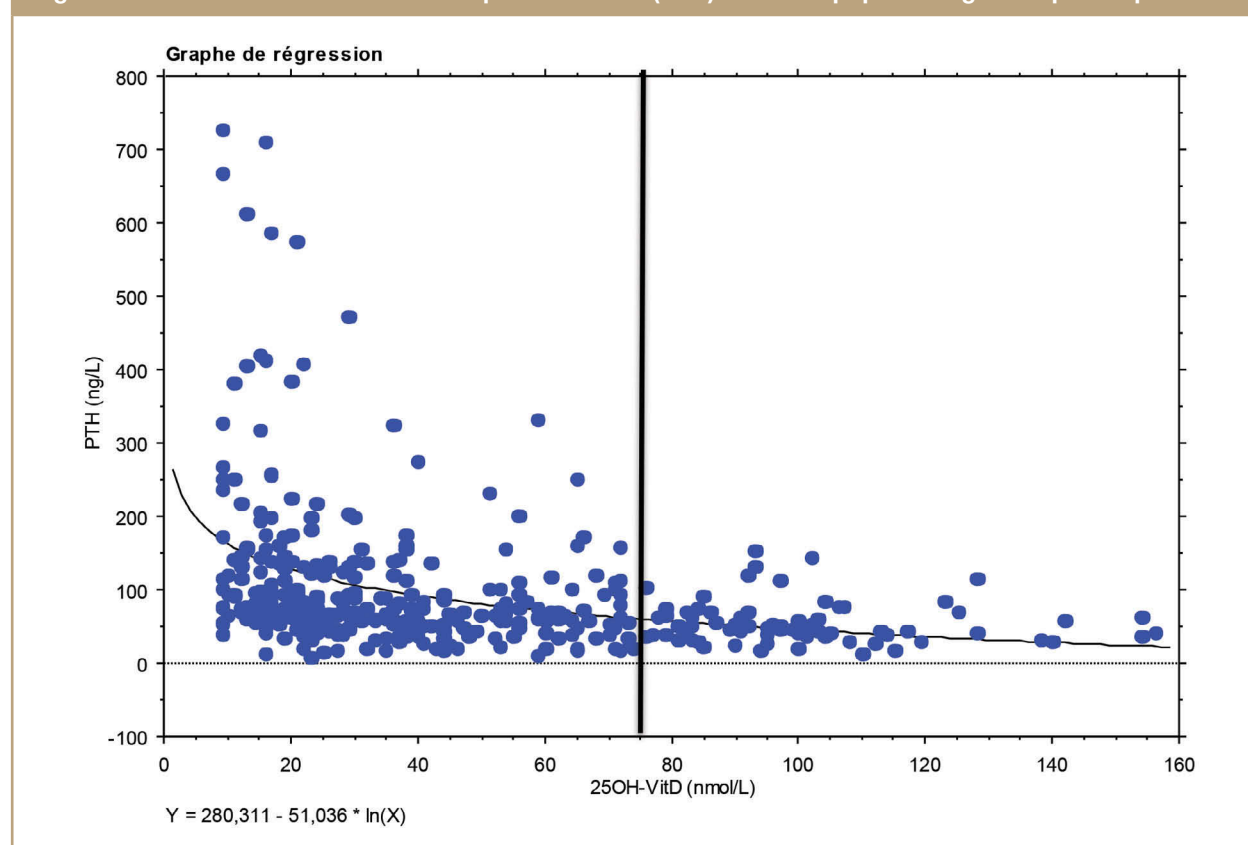
5.2. Carences vitaminiques

5.2.1. Carence en vitamine D

La déficience en vitamine D a pour conséquence une tendance à l'hypocalcémie à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire qui provoque une résorption et une fragilisation osseuses responsables d'un grand nombre de fractures chez le sujet âgé. Il a été démontré que le traitement vitamino-calcique réduisait le risque de fracture dans la population âgée de plus de 65 ans (HAS 2013). En dehors du métabolisme osseux, la vitamine D aurait de nombreuses autres fonctions, en particulier au niveau cardio-vasculaire et cérébral. La carence en vitamine D serait associée à un déclin des fonctions cognitives chez le sujet âgé et contribuerait ainsi au développement des maladies neurodégénératives [29]. L'origine de la carence chez le sujet âgé est multifactorielle : exposition solaire insuffisante (défaut de synthèse cutanée), malnutrition (carence d'apport), maldigestion et/ou malabsorption, insuffisance hépatocellulaire (défaut de synthèse

hépatique du dérivé 25 OH vitamine D), insuffisance rénale chronique (défaut de synthèse rénale du dérivé hydroxylé en position 1 α) et interactions médicamenteuses. En institution, la très grande majorité des patients gériatriques est carencée en vitamine D. Le diagnostic de la carence est objectivé par le dosage plasmatique du dérivé 25 OH vitamine D (marqueur de la réserve en vitamine D de l'organisme). L'introduction des techniques immunochimiques automatisées en remplacement des techniques chromatographiques et radio-immunologiques explique actuellement la forte augmentation de la prescription de ce paramètre (en 2015, cette prescription représentait plus de 30 % de l'ensemble des actes d'hormonologie de l'hôpital gériatrique Charles-Foix). Les valeurs usuelles de la 25 OH vitamine D ont peu d'intérêt en pratique pour la mise en évidence d'une carence ; il est plus intéressant d'établir une valeur seuil pour chaque individu correspondant à la normalisation de la parathormone (PTH). Cette valeur seuil est variable selon les études. La **figure 1** montre les résultats obtenus dans une population composée de 374 patients âgés hospitalisés à l'hôpital gériatrique Charles Foix. La valeur seuil de 75 nmol/L (30 ng/mL) a été obtenue pour une valeur de PTH correspondant à la borne supérieure de nos valeurs usuelles. La forte variabilité inter-individuelle observée dans cette étude laisse à penser qu'il serait plus approprié d'associer le dosage de la PTH à celui de la 25-OH vitamine D afin de déterminer individuellement la dose de vitamine D à administrer pour obtenir la normalisation de la PTH. La valeur seuil serait dépendante des techniques utilisées et du respect rigoureux des conditions pré-analytiques.

Figure 1 - Relation 25 OH vitamine D et parathormone (PTH) dans une population gériatrique hospitalisée.



DR

Outre la variabilité analytique, la PTH peut également être modifiée dans des circonstances physiopathologiques indépendantes de la carence en vitamine D (apports calciques et insuffisance rénale, chez le sujet âgé en particulier). En ce qui concerne la relation entre le statut vitaminique D et la prévention du risque cardio-vasculaire, un gros travail reste encore à effectuer pour établir les valeurs seuil et préciser les conditions d'une intervention thérapeutique éventuelle. Enfin, il faut préciser que la HAS (2013) a récemment émis des conditions très restrictives quant à la prescription du dosage plasmatique de la 25 OH vitamine D. Ces directives, reprises par l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie), ont été fermement critiquées par la communauté scientifique médicale [30]. Concernant la population gériatrique, la HAS réserve le dosage de la 25 OH vitamine D aux patients faisant des chutes à répétition et dans le cadre de la recherche et de la correction d'une carence en vitamine D avant la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique.

5.2.2. Vitamines B9 et B12

Les carences en vitamines B9 (acide folique) et B12 sont fréquentes et sous-estimées dans la population gériatrique. Elles sont à l'origine classiquement d'une anémie macrocytaire mais également de troubles neuropsychiques d'ordre cognitif et démentiel. Ces troubles neuropsychiques se développent avant l'apparition de l'anémie et certains d'entre eux peuvent devenir irréversibles si la supplémentation n'a pas été mise en œuvre suffisamment tôt. La HAS (2011) recommande ainsi le dosage des vitamines B9 et B12 chez les patients présentant des troubles cognitifs dans le cadre du diagnostic d'une maladie d'Alzheimer. En raison de réserves moins importantes, les carences en folates sont plus fréquentes que celles en vitamine B12 (3-4 mois de réserves pour les folates *versus* 3-4 ans pour la vitamine B12). Dans la population gériatrique, le défaut d'apport (surtout au décours d'une dénutrition) est la principale cause de la carence en folates alors que cette étiologie est exceptionnelle pour la carence en vitamine B12 (**tableau VI**). Pour cette dernière, une malabsorption d'origine gastrique, intestinale ou pancréatique est à rechercher en premier lieu. Au plan biologique, la recherche d'une carence en folates (dosage érythrocytaire) et en vitamine B12 (dosage plasmatique) doit être couplée, en raison des conséquences hématologiques identiques et de l'interférence de la carence en vitamine B12 sur le métabolisme des folates (une carence en vitamine B12 s'accompagne d'une diminution des folates érythrocytaires). Dans la population gériatrique, il faut particulièrement être attentif à l'interférence de l'hémolyse (cas des prélèvements difficiles) sur le dosage des folates et de la vitamine B12, et pour cette dernière à l'interférence provoquée par la présence d'un syndrome myéloprolifératif.

6. Métabolisme osseux

6.1. Calcémie

Le calcium est présent dans le plasma, pour moitié, sous forme « libre » ultrafiltrable (ionisé et complexé) et pour l'autre moitié, lié aux protéines (surtout l'albumine) ; la calcémie ionisée (environ 40 % du total) étant la seule forme biologiquement active et « réglable ». La calcémie totale

Tableau VI - Principales pathologies à l'origine d'une carence en vitamine B9 et B12 chez le sujet âgé.

Vitamine B9 (folates)	Vitamine B12
• Carence d'apports (<u>le plus souvent</u>) : malnutrition, végétariens • Malabsorption : maladie coeliaque, sprue, affections du grêle • Hépatopathies • Augmentation des besoins : anémies hémolytiques chroniques, cancers, infections • Alcoolisme chronique • Médicaments : anti-convulsivants, antifoliques	• Carence d'apports (<u>exceptionnelle</u>) • Malabsorption : - gastrique (maladie de Biermer, gastrite atrophique) - intestinale (maladie coeliaque, sprue) - insuffisance pancréatique • Augmentation de la consommation : prolifération microbienne intestinale • Médicaments : colchicine

est un paramètre difficilement interprétable chez le sujet âgé en raison des nombreuses pathologies (notamment la dénutrition protéino-énergétique) s'accompagnant d'une modification de l'albuminémie et de la protéinémie. La détermination du calcium ionisé constitue un meilleur reflet de la calcémie « vraie » ; malheureusement les contraintes pré-analytiques et analytiques limitent encore son utilisation en biologie clinique automatisée. Pour pallier à tous ces inconvénients, des formules permettant le calcul d'une calcémie corrigée à partir de la calcémie totale et de l'albuminémie ou de la protéinémie ont été proposées, avec des résultats peu satisfaisants dans la population gériatrique surtout pour le diagnostic des hypocalcémies. La calcémie est peu perturbée au cours du vieillissement physiologique et les pathologies rencontrées sont identiques à celles de l'adulte jeune. Dans la population gériatrique, seront envisagés en première intention une carence en vitamine D devant une hypocalcémie (après avoir éliminé une insuffisance rénale chronique) et devant une hypercalcémie, une intoxication à la vitamine D, un myélome ou une hyperparathyroïdie. L'ostéoporose est une pathologie qui associe une perte osseuse et un risque accru de fracture. De très nombreuses modifications de l'os (mécaniques, morphologiques, cellulaires, moléculaires, génétiques, protéiques et minérales) sont observées au cours de son vieillissement. Le bilan phosphocalcique est peu perturbé au cours du processus ostéoporotique, en dehors d'une légère augmentation de la calciurie. L'examen de référence pour le diagnostic est un examen radiologique, l'ostéodensitométrie biphotonique (absorption biphotonique aux rayons X ou DXA) qui permet d'apprécier la densité minérale osseuse (DMO) (HAS, 2011). Cet examen radiologique est malheureusement un mauvais marqueur du risque fracturaire. L'ostéoporose est une pathologie qui se rencontre fréquemment chez le sujet âgé, surtout chez la femme en raison de la privation hormonale post-ménopausique. Cette pathologie peut également être induite par de nombreuses affections endocriniennes et certains traitements (corticothérapie prolongée) (HAS, 2006). Une carence en magnésium perturberait la réabsorption rénale du calcium favorisant ainsi le processus ostéoporotique [1].

6.2. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Les recommandations de la HAS annoncées en 2006 concernant l'intérêt de la prescription des marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose,

sont toujours en attente. Des recommandations ont été édictées sous l'égide de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour l'ostéoporose post-ménopausique et cortico-induite (la plus fréquente des ostéoporoses secondaires). Le dosage des marqueurs n'est pas recommandé dans la prédiction du risque de fracture ni dans le suivi des traitements anti-ostéoporotiques. Ces marqueurs peuvent toutefois être utilisés pour témoigner de l'effet pharmacologique des traitements inhibant la résorption osseuse par voie orale (exemple, biphosphonates) et apprécier la bonne observance thérapeutique. Dans l'ostéoporose post-ménopausique, un marqueur de résorption comme les CTX sériques (dénommés également télépeptide C terminal du collagène de type I ou Crosslaps®) peut être prescrit après 6 mois de traitement ; sa concentration devrait alors retomber dans l'intervalle des valeurs usuelles de la femme non ménopausée. Après 5 années de traitement, la prescription d'un marqueur du remodelage n'a pas d'intérêt car sa valeur n'influencera pas la décision de poursuivre ou non le traitement anti-ostéoporotique. Pour d'autres auteurs, le peu d'intérêt diagnostique de ces marqueurs est reconnu, mais ils auraient en revanche leur place dans la prédiction du risque fracturaire [31] et le suivi thérapeutique [32]. Durant l'année 2015, aucune prescription de marqueurs biochimiques du remodelage osseux n'a été réalisée au sein de l'hôpital gériatrique Charles-Foix, ce qui semble confirmer le peu d'intérêt des marqueurs actuels en pratique clinique gériatrique quotidienne. De nouveaux marqueurs osseux actuellement à l'étude [33], apporteront peut-être à l'avenir un nouvel élan dans le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique de l'ostéoporose. Enfin, chez les patients qui nécessitent un traitement anti-ostéoporotique, la SFR recommande le dosage de la 25 OH vit D afin d'adapter la posologie de la vitamine D ; l'objectif étant d'obtenir une concentration plasmatique supérieure à 30 ng/mL (75 nmol/L).

L'ostéoporose n'est en rien systématique chez le sujet âgé et ne doit donc pas être considérée comme un processus physiologique inéluctable. L'ostéoporose post ménopausique est largement majoritaire. Toutefois, un bilan biologique (vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines, bilan phosphocalcique, dosages hormonaux) devra être réalisé dans un but étiologique pour éliminer une origine tumorale ou endocrinienne.

7. Système cardio-vasculaire

Le biologiste possède un rôle majeur dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire (AFSSAPS, 2005), la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque (HAS 2010). Le vieillissement physiologique s'accompagne d'une dégradation progressive du fonctionnement cardiaque qui se manifeste par une tendance à l'hypertrophie ventriculaire gauche, une baisse des fonctions diastolique et systolique (la fonction systolique étant relativement préservée au repos) et une prévalence accrue de la fibrillation auriculaire [34]. Toutes ces modifications sont indépendantes des facteurs classiques du risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, diabète de type 2, hypertension artérielle, tabac). Certains de ces facteurs de risque présents dans la population d'adultes jeunes, tels que l'hypercholestérolémie et le surpoids, sont considérés comme protecteurs chez le sujet âgé (ce phénomène est appelé « *risk factor paradox* ») [35]. Une alimentation enrichie expliquerait en partie ce paradoxe car elle permettrait de contrebalancer certaines conséquences métaboliques de la dénutrition (tendance à l'hypocholestérolémie et diminution de l'indice de masse corporelle). De nombreuses études ont démontré que les deux marqueurs biologiques les plus utilisés en cardiologie, troponines et BNP / NT-proBNP, sont fortement prédictifs de la mortalité cardio-vasculaire [36].

7.1. Bilan lipidique dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire

Au cours du vieillissement physiologique, sont observées une augmentation plasmatique du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la lipémie post-prandiale (facteurs athérogènes) et une diminution du cholestérol HDL (facteur protecteur vis-à-vis du risque athérogène). Le cholestérol LDL est actuellement le principal paramètre du bilan lipidique utilisé pour évaluer le risque cardio-vasculaire. Chez le sujet âgé, des travaux anciens ont démontré la supériorité du cholestérol VLDL comme facteur de risque des accidents coronariens aigus. Malheureusement, les études concernant ce dernier paramètre ne se sont pas multipliées depuis, en raison de l'emploi de l'ultracentrifugation comme méthode de séparation (technique peu adaptée aux grandes séries). La prévention du risque cardio-vasculaire a démontré son intérêt chez les sujets dyslipidémiques jusqu'à un âge de 80 ans, ce qui a conduit l'AFSSAPS à appliquer les mêmes règles de prise en charge thérapeutique que chez l'adulte jeune, avec toutefois quelques recommandations spécifiques données dans le **tableau VII**. En prévention primaire, le cardiologue devra évaluer le rapport bénéfice/risque d'une thérapeutique hypolipémiante préventive en raison des effets secondaires particulièrement délétères observés avec cette classe de médicaments chez le sujet âgé.

Tableau VII - Recommandations spécifiques de l'AFSSAPS (2005) pour les sujets âgés concernant le bilan lipidique dans la prise en charge thérapeutique de la prévention du risque cardio-vasculaire.

Age	Recommandations
À partir de 50 ans	- Pour l'homme, l'âge est un facteur de risque cardio-vasculaire - Sans autre facteur de risque associé, le seuil plasmatique du LDL-cholestérol doit être < 4,9 mmol/L (1,90 g/L)
À partir de 60 ans	Pour la femme, l'âge est un facteur de risque cardio-vasculaire sans autre facteur de risque associé, le seuil plasmatique du LDL-cholestérol doit être < 4,9 mmol/L (1,90 g/L)
> 70 ans	Pour la surveillance d'une thérapeutique par statines, la détermination de l'activité plasmatique de la créatine kinase (CK) sera prescrite avant le début du traitement
> 80 ans	- En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage n'est pas justifiée - Il n'est pas recommandé de commencer un traitement en prévention primaire (attention aux régimes trop restrictifs susceptibles d'entraîner une dénutrition) - Chez les patients déjà traités en prévention primaire, le traitement pourra être prolongé s'il est bien supporté, si le patient cumule de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire et en l'absence de pathologies réduisant notablement l'espérance de vie

Dans le cadre hospitalier gériatrique, le clinicien sera confronté au diagnostic des hypocholestérolémies en raison de l'existence d'un nombre important de patients dénutris. Le bilan lipidique de ces patients se caractérise par une franche hypocholestérolémie totale et LDL, associée à une triglycémie normale. La valeur du cholestérol HDL permettra de différencier, au plan biologique, une dénutrition ou une insuffisance hépatocellulaire (cholestérol HDL diminué) d'une hyperthyroïdie ou d'un traitement hypocholestérolémiant (cholestérol HDL normal ou augmenté).

7.2. Troponines

Le diagnostic d'un accident coronarien aigu dans la population gériatrique est souvent rendu difficile en raison de l'existence d'une hétérogénéité clinique et électrocardiographique plus grande, d'où l'intérêt de disposer de marqueurs biologiques sensibles et spécifiques. Les troponines (Tn) cTnI et cTnT sont actuellement considérées comme les marqueurs biologiques les plus performants dans le cadre du diagnostic d'un accident coronarien aigu. L'élévation plasmatique de ces marqueurs est observée en moyenne 4 h après l'apparition de la douleur thoracique. Si le premier dosage est négatif à l'admission, il est recommandé d'en effectuer un deuxième 6 à 9 heures plus tard. Le seuil de positivité a été défini comme la valeur correspondant au 99^e percentile d'une population témoin en utilisant une technique de dosage dont le coefficient de variation n'excède pas 10 %. Pour répondre à ces exigences, des techniques dites « hypersensibles » ou de « haute sensibilité » (Tn hs) ont été développées, ce qui a permis de faire baisser le seuil de positivité et d'améliorer de ce fait le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. Ces progrès s'accompagnent toutefois d'une diminution de la spécificité particulièrement prononcée dans la population gériatrique [37]. En dehors de l'infarctus du myocarde, la liste des différentes pathologies cardiaques ou extra-cardiaques susceptibles de provoquer une augmentation des Tn hs est sensiblement de même nature que celle décrite avec les techniques conventionnelles. Les augmentations de Tn hs d'origine non coronarienne devraient être observées en plus grand nombre dans la population gériatrique si des seuils spécifiques ne sont pas définis avec précision. Les seuils de positivité pour l'infarctus du myocarde déterminés pour des populations composées d'adultes jeunes ne sont pas transposables aux sujets âgés et doivent être déterminés pour chaque automate.

7.3. BNP et NT-proBNP

Le BNP (« B-type natriuretic peptide », peptide natriurétique de type B ou « Brain peptide natriuretic ») et son précurseur le NT-proBNP sont des marqueurs cardiaques utilisés dans le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique de l'insuffisance cardiaque [38]. Ces marqueurs biologiques sont d'une aide précieuse chez les sujets âgés en raison d'une symptomatologie clinique souvent peu évocatrice. Le BNP est produit par le myocyte sous l'influence d'un étirement ventriculaire gauche après clivage du NT-proBNP. Ce dernier est un précurseur inactif libéré dans la circulation en quantité équimolaire. Sa demi-vie plasmatique plus longue expliquerait, en partie, des concentrations plasmatiques plus de dix fois supérieures à celles du

BNP. La concentration plasmatique de ces deux peptides natriurétiques s'élève avec l'âge en raison de l'hypertrophie physiologique du ventricule gauche observée au cours du vieillissement cardiaque mais également du fait d'une réduction de la clairance rénale. La fonction rénale constitue le principal facteur confondant dans l'interprétation des valeurs plasmatiques du BNP / NT-proBNP utilisées chez les patients insuffisants cardiaques. Le NT-proBNP serait plus sensible que le BNP à l'interférence de la baisse du débit de filtration glomérulaire observée avec l'âge. Des valeurs de clairance de la créatinine inférieures à 30 mL/min/1,73 m² (régulièrement observées dans les services de gériatrie) rendraient l'interprétation de ces deux marqueurs aléatoire [39]. La concentration plasmatique de ces marqueurs s'élève chez les sujets présentant une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC) observée, en particulier, au cours d'une dénutrition protéino-énergétique. L'anémie, autre pathologie souvent rencontrée en gériatrie, augmente également le taux circulant des facteurs natriurétiques, et ceci indépendamment de toute atteinte cardiaque primitive [40].

Au plan du diagnostic, les seuils décisionnels par tranche d'âge pour la population gériatrique ont été déterminés par de nombreuses équipes [41]. Les valeurs seuil obtenues ne sont pas transférables d'un laboratoire à l'autre car elles sont fortement dépendantes des techniques de dosage utilisées.

Au plan du pronostic, de nombreuses études ont montré qu'avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque la concentration plasmatique de BNP était un bon marqueur prédictif de la mortalité. Une étude réalisée à l'hôpital Charles-foix [42] sur une population très âgée (moyenne d'âge 85,6 ans), sans dyspnée ni insuffisance cardiaque aiguë à l'inclusion, a montré que tous les patients dont la concentration plasmatique de BNP était supérieure à 300 pg/mL étaient décédés après 28,3 mois alors que le pourcentage de patients survivants était d'environ 30-35 % après 50 mois pour des concentrations de BNP inférieures à 300 pg/mL.

Au plan de la thérapeutique, une méta-analyse récente [43] a montré tout l'intérêt d'un suivi par le BNP / NT-proBNP chez les patients traités pour une insuffisance cardiaque. Toutefois, ces deux marqueurs manqueraient de sensibilité car la correction observée sur la fonction ventriculaire gauche ne s'accompagnerait d'une amélioration clinique que pour des diminutions relativement importantes de leur concentration plasmatique. Par ailleurs, quelle attitude adopter chez les sujets sans signe clinique d'insuffisance cardiaque présentant une élévation plasmatique des facteurs natriurétiques ?

Dans le document le plus récent de la HAS (2014) concernant le parcours de soin de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) (également dénommée « insuffisance cardiaque diastolique »), le dosage du BNP / NT-proBNP est recommandé uniquement en cas de suspicion d'une décompensation. Pour le traitement du sujet âgé par la digoxine, en raison de la baisse physiologique de la fonction rénale et d'une plus grande sensibilité à ce médicament, la posologie doit être diminuée de moitié. Un dosage de la digoxinémie est recommandé pour adapter la posologie et éviter les surdosages.

Enfin, comme l'indique la dénomination « *Brain natriuretic peptide* », le BNP est également produit par le cerveau, d'où l'intérêt du BNP / NT-proBNP porté plus récemment dans le domaine de la neurologie, en particulier dans les accidents vasculaires cérébraux (pour revue, [44]) et les maladies neurodégénératives [45].

8. Inflammation

Pour l'ANAES (2003), l'existence d'un syndrome inflammatoire est définie au plan biologique par l'élévation concomitante de deux des trois paramètres suivants : vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP) et haptoglobine dont les valeurs seuil sont données ci-dessous.

- Vitesse de sédimentation (VS) après une heure :
VS > [âge (années) / 2] mm pour l'homme
VS > [(âge + 10) / 2] mm pour la femme ;
- CRP plasmatique > 15 mg/L
- Haptoglobine plasmatique > 2,5 g/L

Dans ces recommandations, seule la valeur de la VS est rapportée à l'âge du patient. L'augmentation de ce marqueur ne signe pas obligatoirement la présence d'un syndrome inflammatoire car elle s'observe au cours de nombreuses circonstances pathologiques fréquemment rencontrées chez les patients âgés (anémie, hypergammaglobulinémie, insuffisance rénale chronique, traitement par héparine, etc.). Devant une VS accélérée chez le sujet âgé, une électrophorèse des protéines sérique sera pratiquée pour la recherche d'une gammapathie monoclonale. Dans le cadre du profil protéique inflammatoire, les résultats de la CRP (marqueur d'une inflammation aiguë) et de l'haptoglobine (marqueur d'une inflammation chronique) sont exprimés en pourcentage d'augmentation par rapport à des valeurs usuelles déterminées en fonction de l'âge et du sexe, ce qui est théoriquement en faveur d'une précision diagnostique plus grande chez les patients situés aux âges extrêmes. L'inflammation constitue la seule cause d'augmentation pathologique de ces deux marqueurs. En outre, la diminution de l'haptoglobine présente un grand intérêt en gériatrie dans le diagnostic d'une hémolyse intravasculaire et/ou intratissulaire. En présence d'un syndrome inflammatoire, l'interprétation de l'haptoglobine sera de ce fait rendue difficile dans le cadre de la suspicion d'une hémolyse. Le dosage de l'orosomucoïde qui possède pratiquement la même cinétique que l'haptoglobine, permettra d'apprécier la dominante inflammatoire d'une modification de l'haptoglobinémie. Le profil protéique ne doit pas être demandé en première intention pour le diagnostic d'un syndrome inflammatoire. Il devrait être réservé aux patients polypathologiques (majoritaires dans la population gériatrique hospitalisée) pour lesquels la révélation biologique d'un ou plusieurs autres syndromes (dénutrition, carence martiale, hémolyse, troubles immunitaires) se complique en présence d'une inflammation. À noter que l'influence du sexe pour les valeurs usuelles de la ferritinémie (l'un des marqueurs du bilan martial) est fortement minimisée dans la population gériatrique.

Les pathologies infectieuses constituent une cause importante de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé. Dans un contexte d'urgence, la présentation clinique de ces affections dans la population gériatrique est trompeuse en raison des différences significatives observées avec celle des adultes jeunes. Cette présentation clinique atypique aurait pour origine les modifications de la réponse immune observées au cours du vieillissement. Par ailleurs, les signes cliniques et biologiques (CRP, leucocytes) observés au début d'un sepsis d'origine bactérienne ne sont pas spécifiques et difficiles à distinguer d'un processus inflammatoire. La procalcitonine (PCT) est actuellement le seul marqueur d'infection utilisable en pratique clinique quotidienne. Son dosage plasmatique contribue, en particulier, au diagnostic d'une infection bactérienne sévère (sepsis) et au suivi de son antibiothérapie. Chez le sujet âgé, les résultats de la méta-analyse réalisée par Lee et al. [46] montrent que le dosage de la PCT possède les mêmes spécificité et sensibilité que chez l'adulte jeune pour le diagnostic des sepsis d'origine bactérienne. Il n'en est pas de même pour la CRP qui est plus sensible mais moins spécifique. Cette méta-analyse met également en évidence une forte dépendance des résultats en fonction des valeurs seuil de la PCT retenues. Quelle que soit la valeur seuil choisie, il semblerait qu'une différenciation en fonction de l'âge ne soit pas nécessaire.

9. Marqueurs tumoraux

L'incidence d'un grand nombre de cancers augmente avec l'âge (cancer de la prostate, du sein, cancer colorectal, certains cancers de la peau, myélomes, etc.) du fait des conséquences de la sénescence cellulaire [47]. Le vieillissement de la population aura pour conséquence, à l'avenir, une augmentation du nombre de ces cancers. Chez le sujet âgé de sexe masculin la première place est occupée actuellement par le cancer de la prostate (HAS 2013) suivi par le cancer colorectal et le cancer du poumon. Chez la femme, le cancer du sein occupe la deuxième place derrière le cancer colorectal. Les traitements anti-cancéreux classiquement employés chez l'adulte jeune peuvent également être utilisés chez le sujet âgé à condition, bien sûr, de les adapter à la physiologie gériatrique pour limiter leur toxicité. Rarement utiles dans le cadre du dépistage et du diagnostic, les marqueurs tumoraux biologiques ont aujourd'hui toute leur place dans l'évaluation du pronostic, le suivi de l'évolution et la surveillance des traitements. Ces marqueurs tumoraux ont été largement utilisés en clinique, mais souvent de manière excessive, ce qui a incité les autorités sanitaires à élaborer des recommandations draconiennes. À notre connaissance, aucune recommandation spécifique à la gériatrie n'a été énoncée à ce jour concernant l'emploi des marqueurs tumoraux. Les recommandations énoncées par la HAS pour l'adulte jeune s'appliquent donc aux sujets âgés (**tableau VIII**).

Chez les patients adultes de tout âge, les trois marqueurs sanguins les plus prescrits au sein de l'ensemble du groupe hospitalier Charles-Foix – La Pitié-Salpêtrière sont l'AFP (alpha fœto protéine), le PSA (« *Prostate Specific Antigen* ») total et le PSA libre avec respectivement

Tableau VIII - Recommandations de la HAS pour la prescription des marqueurs tumoraux.

	Cancers	Recommandations HAS	Dates
ACE (antigène carcino-embryonnaire)	Colorectal	• Bilan initial • Surveillance et suivi thérapeutique	Janvier 2012
	Ovaire	Non systématique: en cas d'orientation vers une tumeur mucineuse de l'ovaire ou une tumeur digestive	Juin 2012
	Thyroïde	Cancer médullaire: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique	Octobre 2012
AFP (alpha fœto-protéine)	Foie	Carcinome hépatocellulaire: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique	Avril 2012
	Ovaire	Non systématique: si tumeurs particulières	Juin 2012
	Testicule	Tous les patients: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique	Juillet 2012
CA 15-3 (Carbohydrate Antigen)	Sein	Non recommandé dans: • bilan initial • suivi thérapeutique	Janvier 2010
CA 19-9	Pancréas	Surveillance post-opératoire	Avril 2012
	Ovaire	Non systématique: en cas d'orientation vers une tumeur mucineuse de l'ovaire ou une tumeur digestive	Juin 2012
CA 125	Ovaire	Toutes les patientes: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique	Juin 2012
	Endomètre	• Suspicion d'extension régionale • Atteinte ovarienne • Type 2 histologique	Juillet 2014
Calcitonine	Thyroïde	Cancer médullaire: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique • systématique avant toute thyroïdectomie	Octobre 2012
hCG	Testicule	Tous les patients: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique	Juillet 2012
PSA total (Prostate Specific Antigen)	Prostate	Tous les patients: • bilan initial (*) • surveillance et suivi thérapeutique	Janvier 2012 Mai 2013
SCC (Squamous Cell Carcinoma antigen)	Col utérin	Cancer épidermoïde: • bilan initial • suivi si élévation initiale	Juin 2012
Thyroglobuline (Tg) et Ac anti-Tg	Thyroïde	Tous les patients: • bilan initial • surveillance et suivi thérapeutique	Octobre 2012
Aucun marqueur	Cancer broncho-pulmonaire	Pas d'indication pour le dépistage, le diagnostic et le suivi	Juillet 2013

(*) Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Son indication est laissée à l'appréciation des équipes de soins spécialisées.

29 %, 19 % et 13 % de l'ensemble des prescriptions des marqueurs tumoraux, soit un total de 61 %. Deux autres marqueurs dépassent également les 10 %, l'ACE (Antigène carcino-embryonnaire) et la thyroglobuline. En comparaison, au sein uniquement de l'hôpital gériatrique Charles Foix, l'ACE arrive en tête des prescriptions suivi par le PSA total et libre. Le faible nombre de prescriptions de l'AFP dans un hôpital gériatrique s'expliquerait par la rareté du carcinome hépatocellulaire dans une population très âgée à majorité féminine. Parmi les principaux marqueurs tumoraux prescrits, le PSA total est le seul dont les concentrations plasmatiques augmentent chez l'homme au cours du vieillissement jusqu'aux âges extrêmes de la vie. Pour Litchfield et al. [48], la borne supérieure du PSA total pour le 95^e percentile augmente d'un facteur deux

entre les deux tranches d'âge 70-79 ans et > 90 ans. La détermination du rapport PSA libre / PSA total a montré son intérêt pour limiter le nombre de biopsies pour les patients ayant un PSA total compris entre 4 et 10 ng/mL. Concernant l'influence de l'âge sur ce rapport, des résultats divergents ont été publiés.

10. Fonction hépatique

Le bilan hépatique biochimique classique (ALAT, ASAT, GGT, PAL, bilirubines, albumine) est peu perturbé chez la plupart des sujets âgés en bonne santé et ceci malgré une senescence cellulaire et une altération du métabolisme hépatique [49]. L'activité plasmatique de l'ALAT semble

Tableau IX - Paramètres biochimiques sériques recommandés pour le diagnostic et le suivi d'une cirrhose (HAS 2006).

	Diagnostic	Suivi
Alanine amino transférase (ALAT)	OUI	OUI
Aspartate amino transférase (ASAT)	OUI	OUI
Gamma glutamyl transférase (GGT)	OUI	OUI
Phosphatase alcaline (PAL)	OUI	OUI
Bilirubines	OUI	OUI
Electrophorèse des protéines sériques	OUI	-
Albumine	(calculée sur l'électrophorèse)	OUI
Glucose	OUI	-
Cholestérol - triglycérides	OUI	-
Ferritine	OUI	-
Coefficient de saturation de la transferrine (CS)	OUI	-
Alpha fœto-protéine (AFP)	-	OUI

toutefois diminuée chez le sujet âgé [50,51] en relation probable avec une diminution de la masse hépatique. Ce paramètre constitue le marqueur clé pour le diagnostic d'une cytolysé hépatique. Dans le cadre des hépatites, la persistance d'une élévation modérée de l'activité ALAT est le signe d'une évolution vers la chronicité. Une activité normale de l'ALAT chez un patient âgé pourrait ainsi cacher une légère cytolysé. Les valeurs usuelles de l'activité ALAT proposées actuellement tiennent compte du sexe (environ 25 % plus faibles chez la femme). Ne faudrait-il pas établir également des valeurs usuelles par tranches d'âge ?

Il n'y a pas de pathologie hépatique spécifique du sujet âgé. En revanche, les modifications cellulaires, anatomiques (fibrose, en particulier) et fonctionnelles liées à l'âge accentuent la vulnérabilité du patient gériatrique à certaines pathologies (maladie alcoolique du foie, hépatite C, stéatose hépatique) s'accompagnant d'une fréquence plus élevée, d'une sévérité plus grande et d'un plus mauvais pronostic. L'exploration biochimique d'une cirrhose chez le sujet âgé suit les recommandations générales énoncées par l'HAS (2006) (**tableau IX**). Parmi les nombreuses méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique décrites dans la littérature, plusieurs d'entre elles introduisent l'âge du patient dans le calcul du score de fibrose (HAS 2014). Parmi ces scores utilisant des paramètres biologiques, le Fibrotest®, le Fibromètre® et l'Hépascore® ont été recom-

mandés par l'HAS (2008) comme alternative à la ponction biopsie hépatique pour les patients atteints d'une hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité. Ces scores biologiques n'ont pas été validés dans les autres pathologies hépatiques évaluées.

Par ailleurs, le foie intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments, son vieillissement a potentiellement un impact sur leur métabolisation. La thérapeutique nécessitera donc chez le patient âgé une prise en charge spécifique [52].

11. Maladies neurodégénératives

De nombreuses pathologies s'accompagnant d'une démence, dont certaines sont réversibles après traitement, doivent être recherchées avant d'envisager une maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée. Le **tableau X** donne la liste des explorations biologiques à entreprendre. Au plan biochimique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par 1) le dépôt extracellulaire de la protéine β amyloïde ($A\beta$) par clivage d'un précurseur et 2) l'agrégation intracellulaire des protéines microtubulaires TAU (« *Tubulin Associated Unit* ») hyperphosphorylées à l'origine de la formation de filaments appariés en hélice (« *paired helical filaments* ») responsable de la mort neuronale. Trois marqueurs biochimiques dosés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) constituent actuellement la base de l'exploration biologique de cette maladie neurodégénérative. Classiquement, le profil de la maladie d'Alzheimer se caractérise par une diminution de la concentration du fragment 1-42 de la protéine β amyloïde (protéine $A\beta$ 1-42) et l'augmentation de la protéine TAU totale et de sa fraction phosphorylée. Malheureusement, la concentration dans le LCR de ces marqueurs est également modifiée dans d'autres pathologies démentielles (démence à corps de Lewy, démence vasculaire, maladie de Creutzfeld-Jakob, etc.). La combinaison des trois marqueurs améliore la spécificité dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et semble améliorer de manière significative son diagnostic clinique [53]. Leur intérêt diagnostique semble toutefois limité chez les patients âgés déments présentant les critères cliniques classiques (cognitifs en particuliers) de la maladie. Ces dosages coûteux sont actuellement réservés préférentiellement aux formes atypiques et aux individus jeunes de moins de 65 ans. L'utilisation du LCR comme milieu biologique est une limite à l'emploi de ces marqueurs en recherche clinique, en particulier pour le développement de nouvelles thérapeutiques.

Le cerveau est un organe riche en lipides et tout particulièrement en cholestérol. La synthèse de ce dernier a lieu très probablement dans le système nerveux central du fait de l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Dans le cerveau, le cholestérol est transporté par des HDL riches en apolipoprotéine E (apo E), cette dernière représentant la principale apolipoprotéine du système nerveux central. Chez l'Homme, il existe trois isoformes d'apo E : les apo E2, E3 et E4. De nombreux travaux ont démontré le rôle protecteur dans la maladie d'Alzheimer de l'allèle ϵ 2 et le rôle délétère de l'allèle ϵ 4 [54]. Il en est de même pour les HDL qui auraient un impact positif sur la préservation des fonctions cognitives chez le sujet âgé [55]. Ces paramètres lipidiques ne sont pas des marqueurs

Tableau X - Examens biochimiques sanguins susceptibles d'être réalisés chez les patients présentant des troubles cognitifs.

Recommandations HAS (2011)	Autres
Bilan thyroïdien (TSH) CRP Natrémie Calcémie Glycémie Albuminémie Créatininémie, clairance Vitamines B9 et B12 Bilan hépatique	Dosage des médicaments Plombémie Bilan martial PTH

diagnostiques mais doivent être considérés comme des facteurs de risque dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, en l'absence d'un traitement préventif de cette maladie, ces marqueurs lipidiques ont actuellement un intérêt clinique limité.

12. Perspectives

En raison du vieillissement continu de la population, le nombre de patients âgés sera de plus en plus grand. Dans le futur, le biologiste sera amené à orienter davantage son activité vers cette population vieillissante. L'évolution méthodologique devra tenir compte des contraintes particulières inhérentes aux patients gériatriques (en particulier, privilégier « l'épargne sanguine » en limitant

la multiplication des tubes de prélèvements et sélectionner des techniques de dosage peu sensibles aux interférences notamment endogènes et médicamenteuses). Des valeurs usuelles et des valeurs seuil spécifiques par tranches d'âge (jusqu'aux âges les plus avancés) devront être proposées pour les paramètres biologiques déjà existants et ceux à venir. Enfin, un soin tout particulier devra également être porté à la découverte de nouveaux marqueurs spécifiques pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de certaines pathologies dont la fréquence augmente dramatiquement avec l'âge (maladies rhumatismales et neurodégénératives, cancers, etc.).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] El-Sharkawy AM, Sahota O, Maughan RJ et al. The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient. *Clin Nutr* 2014;33(1):6-13.
- [2] Ganguli A, Mascarenhas RC, Jamshed N et al. Hyponatremia: incidence, risk factors, and consequences in the elderly in a home-based primary care program. *Clin Nephrol* 2015;84(8):75-85.
- [3] Belmin J. Les conséquences de la vague de chaleur d'août 2003 sur la mortalité des personnes âgées. *Presse Med* 2003;32(34):1591-4.
- [4] Luo J, Wang LP, Hu HF et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015;450:39-45.
- [5] Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iothexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(1):73-7.
- [6] Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157(7):471-81.
- [7] Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L et al. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individual enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy* 2013;33(9):912-21.
- [8] van der Brand JA, van Boekel GA, Willems HL et al. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3176-81.
- [9] Malmgren L, McGuigan FE, Berglundh S et al. Declining Estimated Glomerular Filtration Rate and its Association with Mortality and Comorbidity Over 10 years in Elderly Women. *Nephron* 2015;26(2):727-35.
- [10] Kopp L, Klich A, Dubourg L et al. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol* 2013;26(4):716-23.
- [11] Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG et al. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract* 2014;11(5):525-35.
- [12] Basu R, Dalla Man C, Campioni M et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes* 2006;55(7):2001-14.
- [13] Abdelhafiz AH, Rodriguez-Mañas L, Morley JE et al. Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis.* 2015;6(2):156-67.
- [14] Dominguez LJ, Barbaggio M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(1):5-11.
- [15] Retornaz F, Castinetti F, Molines C et al. La thyroïde de la personne âgée (Partie 1). *Rev Med Interne* 2013;34:623-7.
- [16] Fontes R, Coeli CR, Aguiar F et al. Reference interval of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in a reference population over 60 years old and in very old subjects (over 80 years): comparison to young subjects. *Thyroid Res* 2013;6(1):13-20.
- [17] d'Herbomez M, Bauters C, Cortet-Rudelli C et al. Biomarqueurs en endocrinologie. *Presse Med* 2014;43(1):40-56.
- [18] Luca F, Goichot B, Brue T. Les dysfonctionnements des affections non thyroïdiennes. *Ann Endocrinol* 2010;71(Suppl 1):S13-24.
- [19] Tognini S, Pasqualetti G, Calsolaro V et al. Cardiovascular risk and quality of life in elderly people with mild thyroid hormone deficiency. *Front Endocrinol* 2014;5(153):1-12.
- [20] Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A review of the Literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(8):1663-73.
- [21] Lee BK, Glass TA, McAtee MJ et al. Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(7):810-8.
- [22] Veldhuis JD, Sharma A, Roelfsema F. Age-Dependent and Gender-Dependent Regulation of Hypothalamic-Adrenocorticotrophic-Adrenal Axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(2):201-25.
- [23] Denolle T, Chamontin B, Doll G et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Med* 2014;43(12):1325-31.
- [24] Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(8):4279-84.
- [25] Hsu B, Cumming RG, Waite LM et al. Longitudinal Relationships between Reproductive Hormones and Cognitive Decline in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2223-30.
- [26] Samaras N, Papadopoulou MA, Samaras D et al. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clin Interv Aging* 2014;9:1175-86.
- [27] Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(2):349-70.
- [28] Baek MH, Heo YR. Evaluation of the efficacy of nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly at a geriatric care hospital. *Nutr Res Pract* 2015;9(6):637-43.
- [29] Keeney JT, Butterfield DA. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. *Neurobiol Dis* 2015;84:84-98.
- [30] Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B et al. Ostéopathies fragilisantes, maladie rénale chronique, malabsorptions, anomalies biologiques du métabolisme phosphocalcique: les bonnes indications pour un remboursement raisonné du dosage de vitamine D. *Ann Biol Clin* 2014;72(4):385-9.
- [31] Cormier C, Koumakis E, Souberbielle JC. Choosing the tool for osteoporosis risk prediction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(5):457-64.
- [32] Bruyère O, Reginster JY. Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(6):835-41.
- [33] Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metab to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)* 2016; Jan-20 (published on line): 52-63.

- [34] Chiao YA, Rabinovitch PS. The aging Heart. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(9):1-15.
- [35] Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Gériatric Population. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(11):933-9.
- [36] Patterson CC, Blankenberg S, Ben-Shlomo Y et al. Which biomarkers are predictive specifically for cardiovascular or for non-cardiovascular mortality in men? Evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Int J Cardiol* 2015;201:113-8.
- [37] Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32(11):1379-89.
- [38] Don-Wauchope AC, McKelvie RS. Evidence based application of BNP/ NT-proBNP testing in heart failure. *Clin Biochem* 2015;48(4-5):236-46.
- [39] Claessens YE, Mallet-Coste T, Riqué T et al. Biomarqueurs en médecine d'urgence: progrès et mésusage. *Presse Med* 2014;43(1):74-80.
- [40] Beltrami M, Palazzuoli A, Ruocco G et al. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: the role of plasma BNP. *Minerva Cardioangiol* 2016;64(2):147-56.
- [41] Hill SA, Booth RA, Santaguida PL et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):421-38.
- [42] Lebourgeois F, Bussy C, Myara J et al. Plasma brain natriuretic peptide measured in stable conditions is related to mortality in frail and very old patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(2):365-6.
- [43] Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2015;20:69-80.
- [44] Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke* 2015;46(5):1187-95.
- [45] Tynkkynen J, Laatikainen T, Salomaa V et al. NT-proBNP and the risk of dementia: a prospective cohort study with 14 years of follow-up. *J Alzheimer's dis* 2015;44(3):1007-13.
- [46] Lee SH, Chan RC, Wu JY et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients – a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2013;67(12):1350-7.
- [47] Hubbard JM, Cohen HJ, Muss HB. Incorporating Biomarkers into Cancer and Aging Research. *J Clin Oncol* 2014;32:2611-6.
- [48] Litchfield MJ, Cumming RG, Smith DP et al. Prostate-specific antigen levels in men aged 70 years and over: findings from the CHAMP study. *Med J Aust* 2012;196(6):395-8.
- [49] Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(3):184-91.
- [50] Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(7):712-7.
- [51] Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA et al. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(3):285-90.
- [52] Tan JL, Eastment JG, Poudel A et al. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging* 2015;32(12):999-1008.
- [53] Mouton-Liger F, Wallon D, Troussière AC et al. Impact of cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study. *J Neurol* 2014;261(1):144-51.
- [54] Tai LM, Ghura S, Koster KP et al. APOE-modulated A β -induced neuroinflammation in Alzheimer's disease: current landscape, novel data, and future perspective. *J Neurochem* 2015;133(4):465-88.
- [55] Hottman DA, Chernick D, Cheng S et al. HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* 2014;72:22-36.

Immunosénescence : vieillissement «et» ou «du» système immunitaire

Caroline Polj^{a,b}, Céline Beauvillain^{a,b}, Pascale Jeannin^{a,b}, Gilles Renier^{a,c}, Alain Chevailler^{a,b,*}

RÉSUMÉ

La plus grande sensibilité aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto-immunes et la moins bonne réponse vaccinale sont les caractéristiques de la réponse immunitaire du sujet âgé.

Cette tranche de population en pleine expansion jusqu'en 2014 dans les sociétés industrielles, présente une plus grande fréquence de comorbidités, qui sont autant de facteurs aggravants de la déficience de la réponse immunitaire identifiée sous le vocable d'immunosénescence.

Pour en rendre compte, il faut envisager la dialectique de la participation du système immunitaire au processus de vieillissement physiologique et les conséquences de ce dernier sur la réponse immunitaire dans ses branches innée et adaptative, avec des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux intriqués.

L'étude de nombreux paramètres immunitaires a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire une plus grande fréquence de lymphocytes T CD8⁺CD28⁻, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas (< 1), un nombre de lymphocytes B2 diminué et une séropositivité pour le CMV.

Réponse immunitaire - télomère - vieillissement.

1. Introduction

Ce titre est volontairement ambigu, car il souligne que sous le concept d'immunosénescence doit être envisagée la dialectique de la participation du système immunitaire au processus de vieillissement physiologique et les conséquences de ce dernier sur la réponse immunitaire.

a Laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie

CHU d'Angers
Angers, Cedex 09,
F-49933 France

b Université d'Angers

Inserm, Unité 892
CNRS Unité 6299
LabEx IGO «Immuno-Graft-Onco»
Angers, France

c Université d'Angers

UPRES EA 3142
Angers, F-49933 France;

* Correspondance

AlChevailler@chu-angers.fr

article reçu le 15 février 2016, accepté le 6 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Immune system and aging

Age related increase in susceptibility to infections, tumors and autoimmune diseases and reduced response to vaccination are the hallmarks of the decline of function of the immune response of the elderly people. Increased longevity in developed countries with additional morbidity and mortality including co-morbid diseases, iatrogenic toxicity, malnutrition, immobility and psychosocial isolation should be taken in account to explain the so-called immunosenescence.

We have to emphasize the dialectic between the physiological age related functional changes and the immune system and the reciprocal consequences on both innate and adaptative arms of the immune response with concomitant genetic, epigenetic and environmental drivers.

The study of numerous immune parameters leads to the identification of a immune-risk phenotype that is predictive of mortality in the elderly: high levels of T CD8⁺CD28⁻ lymphocytes, low proliferative response of lymphocytes, low CD4/CD8 ratio (<1), low B2 lymphocytes number and CMV seropositivity.

Immune response - telomere - aging.

En dix ans des progrès ont été faits dans la connaissance des mécanismes en cause du vieillissement de la réponse immunitaire.

Sous la pression démographique, le champ disciplinaire de l'étude du vieillissement s'est considérablement développé. La prévision d'atteindre le chiffre de 2 milliards d'individus de plus de 60 ans en 2050 n'y est pas pour rien [1].

La sensibilité accrue des sujets âgés aux infections, tumeurs, ou maladies autoimmunes, leur moins bonne réponse vaccinale restent les principales conséquences de cette immunosénescence dont la meilleure compréhension laisse désormais envisager des pistes thérapeutiques d'intervention pour retarder ce processus [2]. Jusqu'à peu, seules quelques constatations anciennes, telles que l'involution thymique et la plus grande fréquence des gammapathies monoclonales, venaient étayer une croyance spontanée en un déclin naturel de la réponse immunitaire du vieillard.

Cependant malgré ces progrès, on ne peut que constater le peu d'audience des données consacrées à ce sujet. La preuve en est que, pour ainsi dire, aucun traité d'immunologie, même les plus récents, ne possède de chapitre

spécifique couvrant ce sujet, à l'inverse de ce qui existe pour la lymphopoïèse, à l'exception du document pédagogique du L2/L3 rédigé par le collège des enseignants d'immunologie de langue française [3].

La meilleure connaissance de la réponse immunitaire multiplie les paramètres potentiellement observables, tant chez l'homme que chez l'animal. Les modifications observées concernent aussi bien la réponse innée que la réponse adaptative. Elles peuvent être intrinsèques aux lymphocytes, touchant notamment les voies de signalisation, mais peuvent aussi être la conséquence de perturbations du microenvironnement [1].

Nous étudierons donc dans cette revue les principaux acquis concernant d'abord la réponse adaptative, puis la réponse innée (en sachant que cette distinction a surtout une vertu pédagogique car dans la réalité les acteurs en sont étroitement imbriqués), les mécanismes mis en jeu, les conséquences vaccinales, pour finir par les perspectives d'immunointervention.

2. Modifications de la réponse immunitaire adaptative

2.1. Changements des organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse hématopoïétique et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires dans lesquels les progéniteurs lymphoïdes acquièrent leurs immunorécepteurs (BCR et TCR respectivement), la moelle étant le réservoir de ces progéniteurs comme pour toutes les cellules souches hématopoïétiques.

2.1.1. Involution thymique

Le thymus joue un rôle fondamental pour l'acquisition du répertoire T chez le fœtus et le nouveau-né. Il est bien connu que son poids relatif diminue avec l'âge. La conséquence en est une diminution de la production des lymphocytes T naifs et une surreprésentation des lymphocytes T « mémoire » conduisant *in fine* à une restriction du répertoire T [4, 5]. Il n'existe pas pour autant de déficit sévère de l'immunité cellulaire chez le sujet âgé. Cela suppose à tout le moins pour partie un mécanisme thymo-indépendant pour le maintien chez le sujet âgé de lymphocytes T « naifs » de durée de vie longue et le renouvellement de lymphocytes T « mémoire », dont personne ne sait évaluer la taille nécessaire du contingent à 30 ou 40 ans pour évoluer dans un environnement normal [6].

Les études sur la quantification de la thymopoïèse du sujet âgé ont bénéficié des progrès techniques qui permettent d'identifier un produit du réarrangement du récepteur T, TCR $\alpha\beta$. Il s'agit de la boucle d'excision épisomale (TREC pour *T cell Receptor Excision Circle*), uniquement retrouvée dans les émigrants thymiques récents, puisque diluée au cours des divisions [6].

La thymopoïèse dépend de la migration de précurseurs médullaires dans le thymus exprimant des récepteurs de chémokines (CCR7, CCR9 et PSGL1) capables de reconnaître des ligands sur les cellules stromales thymiques, mécanisme qui ne semble pas altéré au cours du vieillissement [7].

Avec l'âge les cellules souches hématopoïétiques développent un biais de développement vers la lignée myéloïde au détriment de la lignée lymphoïde [8].

Les progéniteurs thymiques précoces sont définis par leur phénotype CD44⁺CD25⁺CD117(c-kit)^{high} : ils ne représentent que 1 % des thymocytes chez le sujet jeune, mais sont diminués dans le thymus du sujet âgé, par diminution de la prolifération et augmentation de l'apoptose [9].

Des études de séquençage haut débit ont montré que les gènes en lien avec le cycle cellulaire, la réponse au stress, l'inflammation étaient surexprimés dans ces progéniteurs thymiques précoces alors que ceux impliqués dans la réparation de l'ADN et le remodelage de la chromatine étaient réprimés [10]. Ceci peut résulter de modifications épigénétiques de méthylation puisque les taux de DNA méthyltransférase 3, responsable de la méthylation des dinucléotides CpG, ont été retrouvés diminués [11].

Dans des modèles murins, il a été montré que le défaut de prolifération des précurseurs était en lien avec l'augmentation de production d'une protéine (INK4a) régulant la progression dans le cycle cellulaire, *via* le facteur de suppression des tumeurs Rb (retinoblastoma) et avec surexpression de la protéine Arf régulant l'arrêt dans le cycle et l'apoptose *via* la protéine p53 [12]. Tout se passe comme si le vieillissement était le prix à payer pour lutter contre les tumeurs [4].

Le microenvironnement, et plus particulièrement les cellules épithéliales thymiques, joue aussi un rôle dans le processus de vieillissement comme le prouve l'arrêt de l'involution thymique de souris âgées après transplantation de thymus fœtal [13]. Les cellules épithéliales thymiques vieillissantes, mais aussi les adipocytes qui envahissent le thymus au cours de l'involution, produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL-6], oncostatine M, leukemia inhibiting factor), faisant un lien entre l'inflammation et le vieillissement [6]. Parmi les facteurs influençant les cellules épithéliales thymiques, deux candidats capables de lever l'involution thymique ont été identifiés dans des modèles murins : le facteur de transcription Foxn1 dont la mutation est par ailleurs responsable du phénotype de souris nude et le keratinocyte growth factor [5]. C'est également vraisemblablement au niveau des cellules épithéliales thymiques qu'interviennent les hormones expliquant l'involution thymique à la puberté : dans des modèles murins, le blocage du récepteur des androgènes ou celui de l'enzyme, aromatasase, qui convertit la testostérone en œstrogène, se traduisent par une augmentation de volume du thymus en tout point identique à celui observé après une castration [5].

2.1.2. modification de la moelle osseuse hématopoïétique

Comme pour le thymus, l'âge affecte aussi bien les cellules hématopoïétiques que le microenvironnement médullaire. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) se définissent par deux propriétés : auto-renouvellement et totipotence (potentialité de se différencier pour donner tous les éléments figurés du sang). Avec l'âge, les capacités fonctionnelles d'auto-renouvellement diminuent, avec pour les globules

blancs, un biais de développement vers la lignée myéloïde au détriment de la lignée lymphoïde déjà évoqué [5]. Les études de séquençage haut débit ont également montré pour la lignée B une répression des gènes des recombinaisons impliquées dans les réarrangements des gènes des parties variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines [14].

Deux mécanismes entrent en jeu pour expliquer cette altération fonctionnelle des CSH : les altérations de l'ADN secondaires au stress oxydatif et le raccourcissement des télomères (*cf. infra*, 3.1.).

Dans les modèles murins, les taux de radicaux libres d'oxygène (ROS) sont inversement corrélés aux capacités fonctionnelles des CSH, qui peuvent être restaurées par des traitements anti-oxydants [16]. Il est montré que l'hypoxie favorise la longévité des CSH et que la production d'anti-oxydants tels que le glutathion ou la peroxiredoxine 2 par les cellules stromales diminue avec l'âge [6].

2.1.3. modifications concernant la lignée T

Le vieillissement modifie l'homéostasie des différentes sous-populations de lymphocytes T (*tableau I*). On observe une diminution des lymphocytes T « naïfs » associée à une augmentation des lymphocytes T « mémoire » ne sachant pas quelle est la modification initiale et la nature de la compensation [16].

Les anomalies observées chez les lymphocytes T « naïfs » sont un raccourcissement de la durée de vie, un influx de calcium moindre et une diminution de la production d'IL-2 sous stimulation du TCR. *In vitro* chez la souris, lors de la stimulation des lymphocytes T CD4 « naïfs » de sujets âgés par l'antigène, les lymphocytes T « mémoire » produisent moins d'IL-2, moins de cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13), mais conservent leur capacité de production d'IFN γ , de TNF α et d'IL-10 β par comparaison avec les lymphocytes T CD4 « naïfs » jeunes. Il existe donc une diminution de la fonction d'aide (*helper*), expliquant pour partie les défauts de la réponse humorale adaptative et la moins bonne réponse vaccinale du sujet âgé [16].

Pour compenser la diminution de la production des lymphocytes T « naïfs » précoces, l'homéostasie s'appuie sur la moindre prolifération et l'allongement de la durée de vie des lymphocytes T « naïfs », en lien avec la diminution de production de molécules pro-apoptotiques telles que la protéine Bim [17].

Dans des modèles murins d'infections virales (*West Nile virus*) ou bactériens intra-cellulaires (*Listeria monocytogenes*), donc mettant en jeu la réponse immunitaire adaptative cellulaire, on retrouve une diminution de la réponse des lymphocytes T CD8 qui affecte la prolifération, l'amplitude de la réponse, l'expression des marqueurs membranaires d'activité, la quantité de cytokines et de molécules cytotoxiques produites par les cellules et leur cytotoxicité [16].

La diminution, ou la disparition, du CD28 sur les lymphocytes expliquerait le défaut d'activation. S'y ajouteraient d'une part des anomalies de réorganisation du cytosquelette entraînant une incapacité à former des synapses immunologiques fonctionnelles entre les différentes cellules, d'autre part des défauts dans les voies de transduction du signal (*cf. infra* 3.3) [18].

Tableau I – Modification des lymphocytes T avec l'âge

paramètre	variation
Poids du thymus	diminution
Lymphocytes T naïfs	diminution
Lymphocytes T mémoire	augmentation
Progéniteurs thymiques	diminution

Tableau II – Modification des lymphocytes B avec l'âge

paramètre	variation
répertoire	oligoclonal
Réponse vaccinale	diminution
Lymphocytes B naïfs	diminution
Lymphocytes B mémoire	augmentation
Lymphocytes B1 CD5+	augmentation
Lymphocytes pré-B	diminution
Pseudo-chaîne légère Vpré-B λ 5	diminution

2.1.4. modifications concernant la lignée B

Alors que le nombre global de lymphocytes B ne varie pas chez le sujet âgé, les proportions respectives des différentes sous-populations sont modifiées (*tableau II*). Tout se passe comme si le système immunitaire était victime de ses succès : suite aux différentes stimulations antigéniques survenant au cours du temps, progressivement le nombre de lymphocytes B « naïfs » diminue au profit de celui des lymphocytes B « mémoire » qui augmente [19]. L'analyse du répertoire des immunoglobulines du sujet âgé retrouve une moins grande diversité en comparaison au sujet jeune [20], dont la plus grande fréquence des gammopathies monoclonales au-delà de 50 ans n'est que la conséquence ultime.

La réponse vaccinale du sujet âgé est un excellent outil d'étude de la réponse humorale adaptative. Dans un modèle d'antigène T-dépendant tel que le vaccin antigrippal, les sujets âgés produisent moins d'anticorps bloquant des hémagglutinines virales que le sujet jeune, et avec une affinité moins élevée, expliquant la moins bonne neutralisation observée. De plus l'étude des réponses des sujets âgés montre que, après la vaccination, il existe, par réaction croisée, des anticorps contre des sérotypes anciens, témoignant de la difficulté chez le sujet âgé à monter des réponses primaires, et donc de la mobilisation des lymphocytes B « mémoire » pour compenser [19]. Les mêmes observations ont été faites dans la réponse vis-à-vis d'un antigène T-indépendant, tel que les polysaccharides du pneumocoque.

L'étude de la lymphopoïèse B, et de la sortie des lymphocytes B naïfs de la moelle, retrouve un biais de développement des CSH vers la lignée myéloïde qui

peut s'expliquer par des modifications épigénétiques (méthylation, micro-ARN [miARN]), raccourcissement télomérique, (*cf. infra* 3) associées à des modifications des capacités de production par les cellules stromales des cytokines indispensables au développement des précurseurs B tels que l'IL-7 [19].

Un défaut d'apoptose, par résistance secondaire à une élévation d'expression du gène *bcl-2* ou à un défaut d'expression des molécules membranaires Fas ou TNF (*Tumor Necrosis Factor*), pourrait être à l'origine de ces variations qualitatives de la réponse humorale spécifique. Elle touche plus particulièrement une sous-population particulière de lymphocytes B, les lymphocytes B1 CD5+. Les dysrégulations de l'immunité humorale spécifique liées au vieillissement sont associées à des modifications du répertoire B : passage d'une réponse IgG de haute affinité dirigée contre le « non-soi » et produite par les lymphocytes B2 à une réponse IgM de faible affinité dirigée contre le « soi » et produite par les lymphocytes B1. Il est difficile de dire si ces modifications sont la conséquence d'un défaut intrinsèque B ou d'un défaut de collaboration T [20]. Quoi qu'il en soit, la vieillesse peut s'y lire comme un retour au phénotype du nouveau-né, comme si « le lymphocyte retombait en enfance... ». Les anomalies de la lymphopoïèse B médullaire observées au cours du vieillissement sont multiples : diminution des lymphocytes pré-B de 60 à 90 %, difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des recombinaisons ou anomalies fonctionnelles de ces dernières, défaut de production de pseudo-chaîne légère $\lambda 5$, plus grande sensibilité à l'apoptose ou un défaut de production de certaines cytokines par les cellules stromales (IL-7, IL-16) [20].

En périphérie les compartiments cellulaires sont stables, malgré la diminution de production médullaire des lymphocytes B2, ce qui s'explique par la prépondérance relative des lymphocytes B1, ne nécessitant pas l'aide des lymphocytes T et caractérisés par une augmentation de la durée de vie et un renouvellement périphérique. Dans le centre clair germinatif, haut lieu de la différenciation B terminale, on observe une diminution des mutations somatiques, support de la maturation d'affinité des anticorps, et un retour à un profil Th2 (prédominance de l'IL-4). Ces modifications font suspecter une diminution de l'aide du lymphocyte T qui pourrait s'expliquer par un défaut de CD40L nécessaire au contact cellulaire cognitif entre lymphocyte T et lymphocyte B [20].

3. Modifications de la réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire naturelle fournit une première ligne de défense contre les pathogènes. Ses effecteurs, humoraux ou cellulaires, mettent en jeu des modes de reconnaissance globaux, spécifiques de motifs conservés des pathogènes mais sans réarrangement génique. Les principales activités mises en jeu sont la phagocytose et la cytotoxicité cellulaire, avec production de médiateurs pro-inflammatoires, cytokines et chimiokines.

Tableau III – Modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge

paramètre	variation
chimiotactisme	diminution
Production de radicaux libre d'oxygène	diminution
phagocytose	diminution
lyse	diminution
signalisation	diminution
Production de NET (<i>neutrophil extracellular traps</i>)	diminution

3.1. Modifications des polynucléaires neutrophiles

Il ne semble pas y avoir de variation en nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN), même si quelques publications discordantes font état de polynucléose ou de neutropénie chez les sujets âgés [21] (*tableau III*). Les travaux actuels s'orientent plus vers une modification de l'homéostasie entre des sous-populations nouvellement décrites, avec notamment peut-être une expansion de PNN résistants à l'apoptose [22].

Alors que l'adhérence des PNN, première étape du recrutement de ces cellules au foyer infectieux, est préservée, il semble exister un défaut intrinsèque de chimiotactisme portant non pas sur les médiateurs (chimiokines), plutôt élevés car témoin de l'état pro-inflammatoire, mais sur leur récepteur, notamment le CXCR2, et la signalisation en aval [23].

La phagocytose et la lyse intra-cellulaire dépendante des ROS sont diminuées chez le sujet âgé [24].

Ce déclin de la phagocytose est pour partie la conséquence de modifications architecturales observées au niveau des microdomaines membranaires appelés radeaux lipidiques qui concentrent les récepteurs des opsonines : récepteurs pour les parties constantes des immunoglobulines (Fc γ R) ou pour des fragments de composant du complément (CR1 ou C3bR). S'ensuit une perturbation de la signalisation sous-membranaire des voies MAP kinases, Jak/STAT et PI3K-Akt kinase. Des perturbations identiques affectent un deuxième groupe de récepteurs présents à la surface des PNN, appartenant aux PRR (pattern recognition receptors), permettant la distinction globale entre le « soi », le « soi modifié » et le « non-soi » infectieux, que sont les TLRs (*Toll-like receptor*), les RLRs (*retinoic acid inducible gene 1 protein* [RIG-1]-like helicase) et le NLRs (*nucleotide binding domain and leucine-rich-repeat-containing proteins*). Là encore, leur nombre semble respecté, mais la signalisation est affectée, conduisant à un dysfonctionnement de l'inflammasome et de l'autophagie indispensables à la lyse des pathogènes phagocytés [21].

La NETose (de *Neutrophil Extracellular Traps*) est un mécanisme de lutte pour les PNN qui ne peuvent, par la seule phagocytose, venir à bout d'une armée de pathogènes : ils relâchent leurs filets de chromatine, revêtus des molécules microbicides de leurs granules,

et piègent à leur contact les pathogènes. On observe une moins grande production de NETs par les PNN de sujets âgés [23].

Diminution de la NETose, de la chimiotaxie, expression moindre du TLR1 et diminution de la signalisation, tout concourt à la persistance d'une inflammation chronique [25].

Enfin les interactions des PNN avec les autres cellules de la réponse immunitaire présentes au foyer infectieux, indispensables pour une réponse harmonieuse et coordonnée, peuvent être altérées chez le sujet âgé [23]. On a ainsi mis en évidence une diminution de l'alarmine cathélicidine (ou LL-37), produite par les PNN et induisant la maturation des cellules dendritiques, ce qui pourrait participer à la diminution de la réponse Th1 [25].

3.2. Modifications des monocytes/macrophages

Ces cellules sont fortement impliquées dans la réponse immunitaire innée en lien avec les PNN, mais, de par leur propriété de présentation antigénique, elles font aussi le lien avec la réponse adaptative.

Comme pour les PNN, le nombre global ne semble pas modifié avec l'âge; ce qui varie est la répartition entre différentes sous-populations, avec une surreprésentation de monocytes pro-inflammatoires exprimant le marqueur CD16 (ou FCγRIII: récepteur de faible affinité pour la partie constante des IgG) [26]. Les mêmes altérations de la phagocytose et de la production des ROS sont observées que pour les PNN.

Globalement les monocytes du sujet âgé ont un statut pro-inflammatoire lorsque l'on étudie le profil des cytokines qu'ils sécrètent et la baisse de leur capacité à éliminer les cellules apoptotiques dont la persistance est un puissant stimulus inflammatoire [21].

Des variations des voies de signalisation identiques à celles des PNN ont été rapportées. Les variations subtiles d'expression des TLR ou de leur fonctionnalité peuvent participer à la mauvaise réponse vaccinale observée chez le sujet âgé.

3.3. Modifications des cellules dendritiques

On observe chez le sujet âgé des modifications fonctionnelles des deux grands types de ces cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques (DC) myéloïdes (mDC) et les DC plasmacytoïdes (pDC) [21].

Les mDC ont une endocytose, une chimiotaxie et une production d'IL-12 diminuées. Plus spécifiquement la diminution de l'activité PI3K conduit à une stimulation de la voie du NF-κB concourant à une forte production de cytokines pro-inflammatoires (TNFα) aboutissant à un état que les Anglo-Saxons dénomment «*inflammaging*» (cf. 3.4.). Les pDC, caractérisées par leur production d'interféron de type I (IFN-I), voient celle-ci diminuée après stimulation des TLR7 et TLR9 par des produits viraux [24].

Ces modifications pourraient expliquer la plus grande susceptibilité des sujets âgés à l'infection par *Haemophilus influenzae* et le caractère prédictif de la réponse à la stimulation via TLR en cytokines inflammatoires lors de la vaccination [21].

Tableau IV – Modification des cellules NK avec l'âge

paramètre	variation
nombre	augmentation
CD56 ^{high} CD57 ⁻	diminution
CD56 ^{dim} CD57 ⁺	augmentation
Récepteurs NKp30, NKp46	diminution

3.4. Modifications des cellules *natural killer*

Les cellules *natural killer* (NK) représentent 10 à 15 % des lymphocytes périphériques. Ce sont des cellules cytotoxiques dirigées contre les pathogènes intra-cellulaires et les cellules tumorales. Elles expriment les marqueurs CD56 et/ou CD16, des récepteurs activateurs (NCR pour *Natural Cytotoxicity Receptors*, tels que NKp46, NKp30 et NKp44) et des récepteurs inhibiteurs reconnaissant les antigènes de classe I du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) tels que les KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*) et les récepteurs de la famille de type lectine C (dimères CD94/NKG2). Les cellules NK se répartissent en deux sous-populations selon l'expression du CD56: 10 % l'expriment fortement (CD56^{high}), et 90 % peu (CD56^{dim}). Les premières seraient à un stade moins mature de différenciation et ont une fonction régulatrice par leurs cytokines sécrétées, et les secondes ont une fonction cytotoxique bien que produisant aussi de l'IFNγ. Selon l'expression d'un troisième marqueur, CD57, on distingue un continuum de différenciation du stade CD56^{high} au stade CD56^{dim} CD57⁺ en passant par un stade intermédiaire CD56^{dim} CD57⁻ [27].

Avec l'âge, le nombre total des cellules NK augmente, augmentation qui se fait au profit des cellules CD56^{dim} CD57⁺, dont l'expression du CD57 augmente, avec en regard une baisse des cellules CD56^{high} (tableau IV).

La cytotoxicité globale NK dépendante n'est pas altérée chez le sujet âgé, bien qu'individuellement les capacités cytotoxiques des cellules NK soient diminuées, l'augmentation du nombre de cellules CD56^{dim} CD57⁺ étant le mécanisme compensatoire permettant ce maintien. L'expression du CD16 (récepteur FCγRIII-A), responsable via la voie PI3K de la dégranulation des granules cytotoxiques, n'est pas modifiée. Il en va de même pour le récepteur NKG2D. C'est l'expression des NCRs qui est diminuée: chez le sujet jeune NKp30 et NKp46 sont exprimés fortement, alors que chez le sujet âgé on retrouve des cellules NK soit double négatives pour ces deux marqueurs, soit n'en exprimant qu'un. Ceci expliquerait la diminution individuelle des capacités cytotoxiques. De plus, NKp30 jouant un rôle dans le dialogue avec les cellules dendritiques, sa diminution entraînerait une incapacité des cellules NK à participer correctement à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative contre les virus ou les cellules tumorales. Les résultats concernant l'expression des KIR sont discordants [27].

4. Mécanismes mis en jeu

4.1. raccourcissement des télomères

L'homéostasie cellulaire est strictement et finement régulée, quel que soit l'âge, qui ne modifie que les proportions des différentes sous-populations : chez le sujet âgé on note une expansion des cellules « mémoire » au détriment des lymphocytes naïfs, conduisant à des trous dans le répertoire puisque tous les clones ne sont plus également représentés [18].

La durée de vie des cellules immunocompétentes, comme celles de toutes les autres cellules de l'organisme, est limitée. La sénescence cellulaire est un état irréversible : la cellule est viable, métaboliquement active, mais incapable de se diviser [28]. La progression jusqu'à cet état n'est pas fonction du temps chronologique, mais du nombre de divisions que subit la cellule, comme l'a démontré Hayflick, dès 1964 [29]. Cette horloge mitotique repose sur le raccourcissement graduel des télomères, avec une perte de 50 à 100 paires de bases (bp) par division. Chez le nouveau-né la taille des télomères est d'environ 8000 à 12000 bp, alors qu'elle n'est plus que de 4000 bp chez le sujet de 80 ans.

Les télomères coiffent l'extrémité des chromosomes et les protègent contre la dégradation enzymatique, les recombinaisons et les fusions inter-chromosomiques.

Ils sont constitués de séquences TTAGGG répétées des milliers de fois, difficiles à répliquer, et associées à des protéines. À chaque division cellulaire la séquence terminale n'est pas répliquée, conduisant à la perte sus-citée de 50 à 100 bp. L'implication des télomères dans la sénescence n'est pas consécutive à la perte de gènes essentiels lors du raccourcissement [29]. Le simple brin d'ADN se replie en une boucle, qui, associée aux protéines, forme le télosome qui le protège. Isolé, l'ADN simple brin est reconnu par les mécanismes de reconnaissance et de protection contre l'ADN endommagé qui active certains gènes, comme celui de la p53, qui bloquent la cellule au stade de transition G1/S du cycle cellulaire. La protection du télomère au sein du télosome disparaît lorsque le raccourcissement est tel que la boucle ne peut plus se former.

Un complexe enzymatique, la télomérase, lutte contre le raccourcissement à partir de l'amorce de l'ADN simple brin. Il est constitué d'une matrice ARN, présente dans toutes les cellules, indispensable à la réplication discontinue de l'ADN simple brin isolé et d'une enzyme, la reverse transcriptase, d'expression variable. Les protéines du télosome contrôlent l'accès de la télomérase aux télomères [28].

L'activité télomérase est très forte dans les cellules germinales et toutes les cellules souches (peau, intestin, moelle osseuse hématopoïétique) et faible ou nulle dans les cellules somatiques. Des nombreuses données disponibles dans la littérature, il ressort que la sénescence secondaire au blocage du cycle cellulaire induit par le raccourcissement des télomères a pour objectif premier le contrôle de l'émergence de cancers consécutifs à l'accumulation des anomalies de l'ADN provoquées par les mitoses successives [28].

Les lymphocytes, selon leur état de différenciation, expriment plus ou moins la télomérase : forte expression pour les stades d'expansion (thymocytes, lymphocytes B du centre clair germinatif), faible ou nulle pour

les lymphocytes quiescents. La régulation passerait par la phosphorylation des immunorécepteurs, et donc la stimulation antigénique.

Dans un contexte infectieux d'hyperstimulation, l'activité télomérase est rétro-contrôlée positivement dans les lymphocytes, et à l'inverse les immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine A, bloquent l'activité de l'enzyme [30]. Dans des modèles de souris knock-out pour le gène de la télomérase, on note une atrophie splénique, une diminution de la prolifération aux mitogènes des lymphocytes T et B, une diminution de la formation des centres clairs germinatifs après stimulation antigénique [31].

Dans l'espace immunitaire fini, la taille globale des populations cellulaires est fixe, seule peut varier la composition. Avec l'âge, et la répétition des stimuli antigéniques (infectieux), des modifications quantitatives et qualitatives apparaissent, conduisant à des trous dans le répertoire des cellules en différenciation terminale (sénescence) ainsi qu'à une résistance à l'apoptose induite par l'activation (AICD pour « *activation induced cell death* »).

L'étude de maladies auto-immunes de début tardif, telles que les dysthyroïdies, le syndrome de Sjögren, a permis d'identifier comme facteur causal lié à l'âge, une résistance à cette AICD [32]. Enfin un défaut de l'immunosurveillance anti-tumorale lié à l'âge pourrait expliquer la survenue de certains cancers [33].

Il est intéressant de noter que ces variations phénotypiques sont également retrouvées dans l'infection par le VIH. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ont un phénotype immature (CD28⁻CD27⁺perforine^{bas}), incapable de différenciation complète en CTL opérationnel, en tout point semblable à celui du sujet âgé, avec le même raccourcissement des télomères. L'infection par le VIH, c'est-à-dire la stimulation chronique du système immunitaire par le virus persistant aboutirait à son vieillissement prématuré. Le VIH serait responsable de la « progéria » du lymphocyte, à la seule différence notable qu'il n'y a pas de lymphopénie CD4 au cours du vieillissement [34].

4.2. Micro-ARNs

Les micro-ARNs sont des séquences de 19 à 24 nucléotides, non codantes, qui régulent l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Ils se lient à la séquence non transcrite en 3' du mARN et empêchent la synthèse protéique par inhibition de la traduction et dégradation de l'ARN. Il est désormais avéré qu'ils ont un rôle régulateur crucial dans la lymphopoïèse, les différenciations T et B, la prolifération des PNN et des monocytes, et la production de l'IFN γ et des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires [35]. Cependant, eu égard aux effets potentiellement opposés de certains de ces micro-ARNs, l'interprétation des seules données quantitatives pour ces plus de mille séquences n'est pas toujours aisée [36].

L'état d'« *inflammaging* » se traduit par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF α , secondaire, dans les macrophages, à une stimulation de la voie NF-kB, sous le contrôle de deux micro-ARNs (miR-146a et miR-146b) aux effets opposés. Pour les PNN, les micro-ARNs régulent la sénescence en ciblant des gènes impliqués dans l'apoptose et d'autres impliqués dans la réponse inflammatoire [35].

Dans le thymus du sujet âgé, ce sont les thymocytes précoces (CD44+CD25-CD3-CD4-CD8-) qui expriment le plus de micro-ARNs, ce qui pourrait expliquer le blocage de la thymopoïèse. À l'inverse, la diminution des micro-ARNs est corrélée avec la diminution du nombre de lymphocytes T CD8+ naïfs [36]. Certains de ces micro-ARNs peuvent moduler les fonctions des mitochondries, et générer l'augmentation du stress oxydatif lié à l'âge [36].

4.3. Perturbations des voies de signalisation

L'altération des communications inter-cellulaires est une des neuf caractéristiques du vieillissement cellulaire [37]. Pour le système immunitaire, elle combine la diminution de la réponse immunitaire à un état inflammatoire chronique secondaire pour partie à des modifications des voies de signalisation [38].

Ces modifications sont secondaires à des perturbations de la membrane plasmique impactant les signaux et les molécules de régulation, à tout le moins dans les lymphocytes T et les PNN [38].

Pour les PNN nous avons déjà évoqué les modifications impliquant les voies MAP kinase, Jak/STAT et PI3K-Atk. La signalisation *via* le TCR (signal 1) du lymphocyte T doit trouver l'équilibre exact entre la tolérance du soi et la réponse aux antigènes exogènes. L'engagement des molécules de costimulation (signal 2) décide de la réponse effectrice ou de l'anergie. Enfin les récepteurs de cytokines (signal 3) dictent la prolifération et la différenciation *via* les voies Jak/STAT [39]. Pour les lymphocytes T, l'existence d'un milieu cytokinique pro-inflammatoire avec excès de ROS conduit à une altération de la signalisation *via* le TCR se traduisant par une diminution de la phosphorylation des protéines kinases au sein du signalosome et de la mobilisation du calcium [38]. Au niveau mitochondrial, une altération de la voie NADPH oxydase par stimulation des mTOR sérine thréonine kinases sous contrôle de l'engagement du TCR et de CD28, est observée [38]. La diminution de la production de l'IL-2 est l'une des caractéristiques des lymphocytes T naïfs [39]. L'augmentation de certains micro-ARNs (miR-181) abaisse le seuil de sensibilité du TCR en activant des phosphatases, ce qui a pour conséquence de favoriser l'émergence des clones auto-réactifs, jusque-là sous contrôle, et explique la plus grande fréquence des manifestations autoimmunes du sujet âgé que les taux élevés d'IL-17 et IL-21 traduisent [39].

Toutes ces anomalies prennent place au sein des radeaux lipidiques, qui sont les centres organisationnels de la membrane plasmique du lymphocyte qui concourent à la formation de la synapse immunologique. Le recrutement des kinases, phosphatases et protéines adaptatrices indispensables à la constitution du signalosome suite à la stimulation *via* le TCR est diminué chez le sujet âgé [38]. La phosphatase SHP-1, puissant inhibiteur de l'activation du TCR, normalement exclue du radeau lipidique après l'engagement du TCR, ne l'est pas chez le sujet âgé [38]. Les ROS, produits par la chaîne respiratoire mitochondriale ou la voie de la NADPHoxydase, sont un des composants qui altèrent la signalisation. Les méthallothiénines qui stockent le zinc, et les protéines qui le

transportent (ZIP) sont diminuées chez le sujet âgé, avec comme résultante une moins grande disponibilité du zinc, indispensable aux mécanismes anti-oxydants [40].

4.4. Environnement inflammatoire («inflammaging») et infectieux

La réponse inflammatoire est le mode opératoire ultime de la réponse immunitaire innée qui doit être finement régulée, par l'action coordonnée et limitée dans le temps des différents acteurs, pour aboutir à une restitution *ad integrum* des tissus lésés. Tout déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et facteurs anti-inflammatoires va venir perturber cette homéostasie [41].

Les cytokines sont des médiateurs solubles néoformés principalement produites par les cellules immunocompétentes qui facilitent le transfert d'information entre elles sur des modes principalement autocrine et paracrine, donc local. Elles sont caractérisées par la double diversité de leurs sources cellulaires et de leurs cibles, expliquant la redondance de leur activité, qui se fait le plus souvent en cascade. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques bâtis sur le modèle des immunorécepteurs, avec une chaîne de reconnaissance associée à une chaîne de signalisation, parfois commune à plusieurs récepteurs. Il existe une augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) chez le sujet âgé, ce qui traduit une fuite du foyer inflammatoire dans la circulation sanguine et de potentielles actions inappropriées à distances. Leurs taux corréleront avec la présence de pathologies chroniques (athérosclérose, diabète, cancers, maladies neurodégénératives) [41].

Les taux d'IL-6 et de TNF α sont deux à quatre fois plus élevés chez le sujet âgé sain que chez le sujet jeune, ce qui régule négativement l'activation du lymphocyte T *via* le TCR et le CD28 [39].

Ceci est un argument pour l'hypothèse infectieuse comme catalyseur du vieillissement du système immunitaire. Dans cette hypothèse, ce ne sont pas les cytokines qui font vieillir le système immunitaire, ce sont les stimuli infectieux répétés, dont elles ne sont que le témoin. [42]. La nécessité de garder sous contrôle des infections latentes (CMV notamment) serait la cause de l'état pro-inflammatoire chez le sujet âgé, quoique cette assertion soit remise en cause par des études qui ne retrouvent pas de strictes corrélations entre sérologie CMV, diminution des T CD8 et augmentation des cytokines pro-inflammatoires [41].

Parmi les pathologies associées avec un tel état pro-inflammatoire, on retrouve l'obésité : les acides gras peuvent constituer des signaux de danger pour les macrophages qui phagocytent les adipocytes et vont au final activer les lymphocytes T [41].

La résolution de l'inflammation nécessite l'élimination des PNN apoptotiques et de leurs NETs. Les macrophages dont c'est la mission grâce entre autre à des metalloprotéinases capables de dégrader les signaux moléculaires de danger, sont moins performants chez le sujet âgé [23]. Tout récemment de nombreuses études se sont focalisées sur les cellules sénescences, principalement des fibroblastes, qui s'accumulent dans les tissus et pourraient être les sources cellulaires des médiateurs pro-inflammatoires, enclenchant ainsi un cercle vicieux accélérant le processus

de vieillissement. Tout dernièrement [43], il a été montré dans un modèle murin que l'élimination des cellules sénescents par un agent pharmaceutique bloquant les protéines anti-apoptotiques bcl-2 et bcl-xl, «ressuscitait» les CSH, faisant ainsi la preuve de ce cercle vicieux en le bloquant.

Le polymorphisme de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, la balance inflammatoire, les mécanismes de régulation influencent en plus ou moins, selon les facteurs d'environnement, la longévité. Des études de cohortes de sujets âgés, retrouvent selon les ethnies, une plus grande fréquence de certains allèles du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), de variants polymorphiques des KIR, de cytokines, de TLRs [44].

Les relations entre l'inflammation, le vieillissement, l'alimentation et le microbiote intestinal sont les champs d'investigation qui vont se développer dans les années à venir [45].

5. Modifications anatomiques.

Les acteurs de la réponse immunitaire, cellules immunocompétentes et médiateurs solubles, ne peuvent faire abstraction du contexte dans lequel ils évoluent. Des modifications anatomiques ou de facteurs d'environnement liés à l'âge sont susceptibles d'interférer avec les réponses immunitaires, naturelle ou spécifique. Citons la diminution de la ciliature bronchique, du réflexe tussigène, les troubles des sphincters qui tous favorisent les infections [46]. L'augmentation du tissu adipeux modifierait la balance cytokinique, puisque ce tissu est responsable à hauteur de 25 % de la production d'IL-6, cytokine pro-inflammatoire. Une corrélation entre le taux de leptine et celui du TNF, autre cytokine pro-inflammatoire élevée chez le sujet âgé, a été retrouvée. Enfin des facteurs d'environnement, comme l'exposition chronique au tabac, sont aussi cause d'augmentation d'IL-6 [42].

6. Conséquences vaccinales

Puisque les infections sont une des principales causes de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé, la vaccination peut être la stratégie la plus efficace et la moins coûteuse pour en venir à bout [47]. Cinq vaccins sont recommandés pour les personnes de plus de 60 ans : anti-*Haemophilus influenzae*, anti-tétanique, anti-diphtérie, anti-coqueluche et anti-pneumocoque. Par rapport aux sujets jeunes, la couverture vaccinale est moindre pour toutes les raisons que nous avons évoquées. C'est pourquoi différentes stratégies sont à l'étude pour améliorer cette réponse : augmenter les doses d'antigènes pour augmenter la présentation par les cellules dendritiques, utiliser de nouveaux adjuvants pour recruter plus de cellules immunocompétentes (tels que des dérivés de saponine, de liposome ou de ligands des TLR), varier les voies d'immunisation en privilégiant la voie muqueuse (intra-nasale ou intra-dermique) [48].

7. Perspectives thérapeutiques

La recherche d'une pilule de jeunesse, voire d'un « viagra® » du lymphocyte, est encore du ressort de la quête du Graal. L'espoir de prévenir les conséquences du vieillissement sur

la réponse immunitaire chez l'homme en transposant les résultats obtenus dans des modèles expérimentaux se heurte aux co-facteurs introduits par l'environnement, jamais tous pris en compte chez l'animal.

Les suppléments diététiques en zinc, sélénium ou vitamine E (anti-oxydant) ont un effet positif sur la prolifération lymphocytaire et la diminution d'incidence des infections du sujet âgé [47].

La metformine, qui inhibe la production d'IL-1 par les macrophages, la restriction calorique augmentent l'espérance de vie dans des modèles murins [41].

L'utilisation de la rapamycine, inhibiteur de la voie de signalisation mTOR, permet une augmentation de 20 % du titre des anticorps protecteur après vaccination anti-*Haemophilus influenza* du sujet âgé [24].

Les études sur le vieillissement montrent que pour partie le phénotype des cellules âgées peut être réversible. Pour les thymocytes l'implication de facteurs endocriniens a conduit à des essais d'hormone de croissance ou d'insuline like growth factor 1 (IGF-1) dans des modèles murins, mais aussi humains chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience (VIH) résultant en une repopulation du thymus [4].

8. Conclusion

L'étude de nombreux paramètres immunitaires a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire une plus grande fréquence de lymphocytes TCD8+CD28-, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas (<1), un nombre de lymphocytes B2 diminué et une séropositivité CMV.

La diminution d'un cofacteur de stimulation (CD28) pourrait expliquer la diminution de la réponse vaccinale du sujet âgé. La plus grande fréquence de la séropositivité vis-à-vis du CMV focalise l'attention sur les conséquences d'infections répétées agissant par le biais d'une réponse inflammatoire chronique, comme en témoigne l'élévation de certaines cytokines (TNF α), réponse inflammatoire pour laquelle d'autres facteurs génétiques ou liés à l'âge peuvent participer (obésité, tabac, hormones stéroïdiennes).

L'immunosénescence est un mot-valise utilisé pour regrouper le grand nombre de modifications de la réponse immunitaire survenant avec l'âge, allant de la diminution de sortie des thymocytes matures du thymus observée dès la puberté aux modifications dans l'homéostasie des différentes populations lymphocytaires en passant par la diminution des capacités de signalisation intra-cellulaire des cellules immunocompétentes. Une théorie globale et intégrative décrivant comment se met en place le processus impliquant les modifications observées dans les cellules vieillissantes, le micro-environnement, les facteurs solubles, les récepteurs membranaires et les voies de signalisation n'est pas encore disponible. L'approche génomique par séquençage haut débit qui se développe, bien qu'ajoutant des niveaux de complexité supplémentaire, pourrait favoriser cette perception intégrative [49].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Nikolich-Zugich J. The aging immune system: challenges for the 21st century. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):301-2.
- [2] Fülöp T, Montgomery RR. Editorial overview: Immune senescence: known knowns and unknown unknowns. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:vii-ix.
- [3] Bongrand P, Carcelain G., Chevailler A., et al. Le vieillissement du système immunitaire in *Immunologie fondamentale et immunopathologie Enseignements thématique et intégré - Collège des Enseignants d'Immunologie ELSEVIER / MASSON Les cours de L2-L3 Médecine*, Paris, 2013; p183-192
- [4] Berent-Maoz B, Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, et al. Genetic regulation of thymocyte progenitor aging. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):303-8.
- [5] Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, et al. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):309-20.
- [6] Fry TJ, Mackall CL. Current concepts of thymic aging. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 7-22.
- [7] Gui J, Zhu X, Dohkan J, Cheng L, et al. The aged thymus shows normal recruitment of lymphohematopoietic progenitors but has defects in thymic epithelial cells. *Int Immunol.* 2007 Oct;19(10):1201-11.
- [8] Cho RH, Sieburg HB, Muller-Sieburg CE. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5553-61.
- [9] Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Reduction in the developmental potential of intrathymic T cell progenitors with age. *J Immunol.* 2004 Jul 1;173(1):245-50.
- [10] Chambers SM, Shaw CA, Gatz C, et al. Aging hematopoietic stem cells decline in function and exhibit epigenetic dysregulation. *PLoS Biol.* 2007 Aug;5(8):e201.
- [11] Casillas MA Jr1, Lopatina N, Andrews LG, et al. Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 2003 Oct;252(1-2):33-43.
- [12] Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest.* 2004 Nov;114(9):1299-307.
- [13] Zhu X1, Gui J, Dohkan J, et al. Lymphohematopoietic progenitors do not have a synchronized defect with age-related thymic involution. *Aging Cell.* 2007 Oct;6(5):663-72. Epub 2007 Aug 6.
- [14] Labrie JE 3rd, Sah AP, Allman DM, et al. Bone marrow microenvironmental changes underlie reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. *J Exp Med.* 2004 Aug 16;200(4):411-23.
- [15] Ito K1, Hirao A, Arai F, et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature.* 2004 Oct 21;431(7011):997-1002.
- [16] Haynes L, Swain SL. Aged-related shifts in T cell homeostasis lead to intrinsic T cell defects. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):350-5.
- [17] Bouillet P1, Metcalf D, Huang DC, et al. Proapoptotic Bcl-2 relative Bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude autoimmunity. *Science.* 1999 Nov 26;286(5445):1735-8.
- [18] Aspinall R, Henson SM, Pido-Lopez J. My T's gone cold, I'm wondering why...*Nature Immunol* 2003, 4: 203-205.
- [19] Kogut I, Scholz JL, Cancro MP, et al. B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):342-9.
- [20] Weksler ME, Goodhardt M, Szabo P. The effect of age on B cell development and humoral immunity. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 35-52.
- [21] Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):331-41.
- [22] Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell.* 2004 Aug;3(4):217-26.
- [23] Tseng CW, Liu GY. Expanding roles of neutrophils in aging hosts. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:43-8.
- [24] Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol.* 2015 Dec;98(6):937-43.
- [25] Alvarez-Rodriguez L, Lopez-Hoyos M, Garcia-Unzueta M, et al. Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. *J Leukoc Biol.* 2012 May;91(5):829-38.
- [26] Belge KU1, Dayyani F, Horelt A, et al. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF. *J Immunol.* 2002 Apr 1;168(7):3536-42.
- [27] Solana R, Campos C, Pera A, et al. Shaping of NK cell subsets by aging. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:56-61.
- [28] Ouellette MM, Savre-Train I. Les télomères et le vieillissement des cellules. *médecine/sciences* 2000, 16: 473-480.
- [29] Ruffer N, Nabholz M. Télomérase, élixir de jeunesse des cellules humaines. *médecine/sciences* 2003, 19: 345-350.
- [30] Weng NP. Regulation of telomerase expression in human lymphocytes. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 23-33
- [31] Blasco M. Immunosenescence phenotypes in the telomerase knock out mouse. *Springer Semin Immunopathol* 2002, 24: 75-85.
- [32] Hsu HC, Mountz JD. Origin of late onset autoimmune disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23: 65-82.
- [33] Zhang HG, Grizzle WE. Aging, immunity and tumor susceptibility. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23: 83-102
- [34] Appay V, Rowland-Jones SL. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? *Trends Immunol* 2002, 23: 580-585.
- [35] Aalaei-Andabili SH, Rezaei N. MicroRNAs (MiRs) Precisely Regulate Immune System Development and Function in Immunosenescence Process. *Int Rev Immunol.* 2015 Sep 1:1-10.
- [36] Olivieri F, Procopio AD, Montgomery RR. Effect of aging on microRNAs and regulation of pathogen recognition receptors. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:29-37.
- [37] López-Otín C1, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
- [38] Fulop T, Le Page A, Fortin C, et al. Cellular signaling in the aging immune system. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:105-11.
- [39] Goronzy JJ1, Li G, Yu M, Weyand CM. Signaling pathways in aged T cells - a reflection of T cell differentiation, cell senescence and host environment. *Semin Immunol.* 2012 Oct;24(5):365-72.
- [40] Cabrera AJR. Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiology of Aging&Age-related diseases* 2015; 5 : 25592
- [41] Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:23-8.
- [42] Brünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23 : 15-39.
- [43] Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med.* 2016 Jan;22(1):78-83.
- [44] Ruan Q, Qian F, Yu Z. Effects of polymorphisms in immunity-related genes on the immune system and successful aging. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:49-55.
- [45] Ruiz-Núñez B, Pruimboom L, Dijk-Brouwer DA, et al. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem.* 2013 Jul;24(7):1183-201.
- [46] Bender BS. Infectious disease risk in the elderly. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23:57-64.
- [47] Salvador J, Adams EJ, Ershler R, et al. Future challenges in analysis and treatment of human senescence. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003, 23: 133-148.
- [48] Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:38-42.
- [49] Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, et al. A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response. *Curr Opin Immunol.* 2014 Aug;29:62-8.

Risque bactérien et personnes âgées

Marie Laure Joly Guillou^a

RÉSUMÉ

En 2050, une personne sur trois aura plus de 60 ans. Le diagnostic et la prise en charge des infections sont très spécifiques à cette population âgée. De nombreux facteurs de risque interviennent et de fait la prévalence des infections est plus élevée que dans la population plus jeune. Les infections urinaires, pulmonaires et cutanées prédominent. Les signes cliniques accompagnant ces pathologies sont fréquemment atypiques à titre de confusion ou de démence par exemple, entraînant un retard au diagnostic et de fait des complications plus fréquentes avec un risque de sepsis grave. Les infections sont significativement plus fréquentes en institution. Chez les patients hospitalisés, d'autres infections sont fréquemment observées comme les infections à *Clostridium difficile*, couramment appelées les diarrhées post antibiotiques. On rencontre également le risque de portage de bactéries multi résistantes (BMR) ou de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE) qui représentent aujourd'hui un véritable problème de santé publique. Avec le vieillissement de la population, le risque infectieux en gériatrie représente aujourd'hui une part très importante de la médecine de ville et de la médecine hospitalière avec une spécificité des pathologies rencontrées.

Facteurs de risque - gériatrie - infections - personnes âgées.

1. Introduction

En 2050, une personne sur trois aura plus de 60 ans. Si on distingue aujourd'hui les personnes âgées de plus de 60 ans des personnes très âgées de plus de 80 ans, l'état physique et médical de ces deux populations est très hétérogène. Dans la population très âgée, trois-quarts sont des femmes. De nombreux facteurs interviennent dans le risque infectieux en gériatrie et, de fait, les pathologies infectieuses sont plus fréquentes. Ainsi, par rapport au sujet jeune, la prévalence de l'infection urinaire est 3 à 20 fois plus fréquente selon les études et 2 fois plus fréquente pour l'infection respiratoire et l'infection cutanée ou des tissus mous. Ce taux d'infection représente environ 10 % de la population au-delà de 65 ans. Ce taux varie considérablement selon que la personne est en institution (de 15 à 30 %) ou que cette personne habite chez elle et est autonome (< de 5 %). Ces infections constituent la première cause de mortalité après 75 ans. Les facteurs qui influencent la prévalence et la sévérité des infections sont liés essen-

tiellement à la diminution de l'immunité et sont aggravés par d'autres facteurs physiques liés à l'âge comme la diminution de la sécrétion muqueuse, de l'acidité gastrique et la fragilité cutanée. Enfin les poly-pathologies associées comme le diabète, le cancer, les pathologies vasculaires, respiratoires, prostatiques ou neurologiques lorsqu'elles sont présentes sont des facteurs majeurs du risque infectieux tout comme la dépendance avec son cortège de complications liées à l'immobilisation, les escarres, les troubles sphinctériens etc. Pour le clinicien, le diagnostic de l'infection bactérienne n'est pas toujours aisé. Ce diagnostic est souvent retardé en raison de problèmes de communication avec la personne, de tableau atypique (agitation, démence) ou fréquemment d'absence de fièvre. Ce retard au diagnostic favorise la sévérité de l'infection. Pour le biologiste, l'âge du patient doit être pris en compte dans l'interprétation des analyses. En effet, le bilan biologique du sujet âgé peut présenter des anomalies qui ne seront que les conséquences du vieillissement et non systématiquement le témoin d'une pathologie. Trois types d'infections seront particulièrement ciblés en gériatrie en raison de leur prévalence, de leur conséquence en termes de gravité ou de confort : l'infection urinaire, l'infection respiratoire

SUMMARY

Bacterial risk and elderly population

In 2050, one in three people will be over 60 years. The diagnosis and management of infections is very specific to this elderly population. Many risk factors are involved and make the prevalence of infections higher than in the younger population. Urinary, lung and skin infections predominate. The clinical signs accompanying these diseases are frequently atypical as confusion or dementia, causing a delay in diagnosis and make more frequent complications with a risk of severe sepsis. The infections are significantly more frequent in institutions. In hospitalized patients, other infections are commonly observed as infections due to *Clostridium difficile*, commonly called the post antibiotic diarrhoea. We also found the risk of carrying multi-resistant bacteria (BMR) or highly emerging resistant bacteria (BHRE) which today represent a real public health problem. With the increasing of aging population, the risk of infection in geriatrics today represents a very important part of the community and hospital medicine with a specificity of pathologies.

Infections - geriatry - elderly population - risk factors

^a Laboratoire de bactériologie du CHU ANGERS

IBS - 4, rue Larrey
49033 Angers cedex 9

*Correspondance

MLJoly-Guillou@chu-angers.fr

article reçu le 15 février 2016, accepté le 6 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

et les infections cutanées. Deux situations méritent une attention particulière en institution : les infections à *Clostridium difficile* communément appelée diarrhée post antibiotique et le portage de bactéries multi résistantes (BMR) ou de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE) dans les services de gériatrie des hôpitaux et les établissements publics... (EPHAD).

2. L'infection urinaire

L'infection urinaire concerne 10 à 20 % des femmes entre 65 et 70 ans, 20 à 30 % au-delà de 80 ans et 50 % en institution. Chez le sujet âgé, l'infection urinaire est fréquemment *pauci* symptomatique ou atypique, associant confusion, dépendance fonctionnelle, chute... Le dépistage d'une infection urinaire asymptomatique n'est pas justifié chez la femme âgée mais il est important de réaliser une bandelette en cas de doute, suivi d'un ECBU si nécessaire. L'absence de nitrites et de leucocytes écarte l'infection urinaire avec une probabilité proche de 100 %. Il faut à la fois savoir évoquer une infection urinaire devant des symptômes atypiques, et ne pas traiter abusivement les patients pour un ECBU positif qui peut correspondre à une situation de colonisation [1-3]. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'infection urinaire et les définitions proposées par les sociétés savantes de gériatrie sont une aide au diagnostic dans les situations de diagnostic difficile. L'inter-CLIN gériatrique et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française proposent les définitions suivantes :

- Sujet âgé < 75 ans, non fragile : mêmes critères que le sujet jeune :
- Sujet âgé ≥ 75 ans, ou > 65 ans et fragile un ECBU positif associé à un des signes cliniques suivant :
- Fièvre (≥ 38 °C) ou frissons
- Tension sus-pubienne ou douleur des flancs
- Brûlures mictionnelles
- Incontinence récente ou majoration

- Dysurie ou pollakiurie
- Urines purulentes et/ou présence de nitrites à la bandelette
- Aggravation du statut mental ou de la dépendance, avec apparition et/ou aggravation d'une incontinence, le tout sans autre cause retrouvée [4,5].

Au laboratoire, les critères en faveur de l'infection urinaire de la personne âgée seront les suivants :

- Sujet âgé < 75 ans, non fragile : mêmes critères que le sujet jeune :
PNN ≥ 10⁴ et bactériurie ≥ entre 10³ et 10⁵ CFU selon le germe [6] ;
- Sujet âgé ≥ 75 ans, ou ≥ 65 ans et fragile en présence d'une bactériurie (≥ 10⁵ CFU avec présence d'un ou deux germes), sans signe clinique d'infection urinaire mais avec des symptômes aspécifiques (confusion, chutes...), une infection urinaire est possible mais il faut éliminer en premier lieu les autres étiologies potentiellement en cause.

Les ECBU des personnes âgées sont fréquemment contaminés et poly microbiens.

Chez le sujet âgé la colonisation urinaire est très fréquente, devant rendre prudente l'interprétation d'un ECBU positif. Ainsi, la bactériurie asymptomatique de la personne âgée est fréquente et peut disparaître spontanément. En cas de bactériurie asymptomatique, la leucocyturie reste peu élevée (inférieure à 50 par mm³). Cette bactériurie est un marqueur de mauvaise santé ; elle n'entraîne pas de surmortalité mais elle est fréquemment à l'origine d'une sur prescription d'antibiotiques [1]. Une enquête récente française montrait que 28 % des ECBU avec bactériurie significative chez les patients âgés hospitalisés étaient en fait des colonisations urinaires et non des infections urinaires [7]. Des études similaires aux USA ou en Angleterre ont montré une sur prescription importante d'antibiotiques sur des ECBU présentant une simple bactériurie ou parfois des ECBU négatifs. Les colonisations ne doivent pas

être traitées : Le risque est de traiter à tort une colonisation urinaire ou une suspicion d'infection urinaire devant un sepsis d'étiologie indéterminée, alors que l'infection est d'une autre origine (par ordre de fréquence : pulmonaire, digestive, cutanée...) [8-10]. Cette attitude peut s'expliquer par la crainte de voir survenir une complication infectieuse grave, plus fréquente chez les personnes âgées allant du sepsis grave au décès comme la pyélonéphrite, la prostatite, la bactériémie sur sonde etc. [11,12]. Cependant, les porteurs de sonde à demeure présentent en général des infections pluri

Figure 1 – Algorithme 1 : antibiothérapie de la cystite simple.

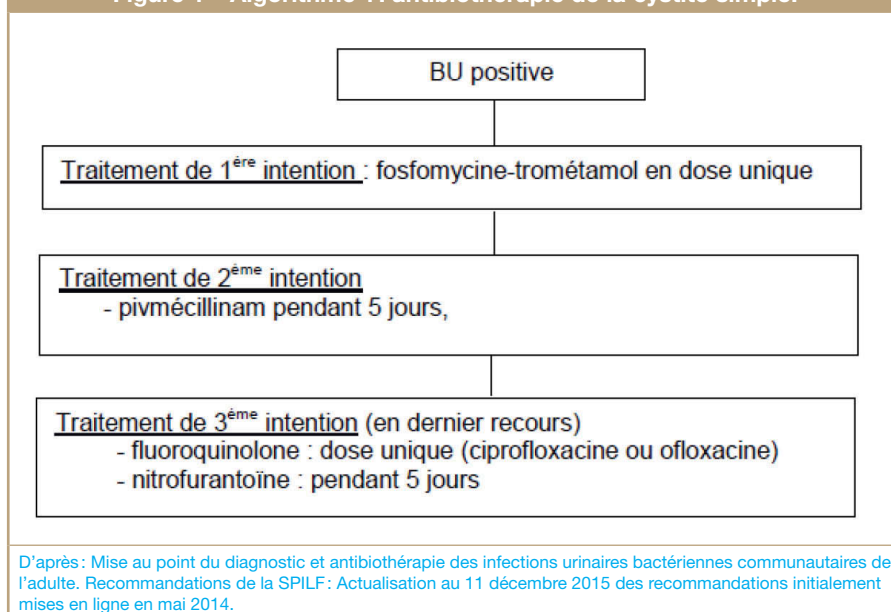
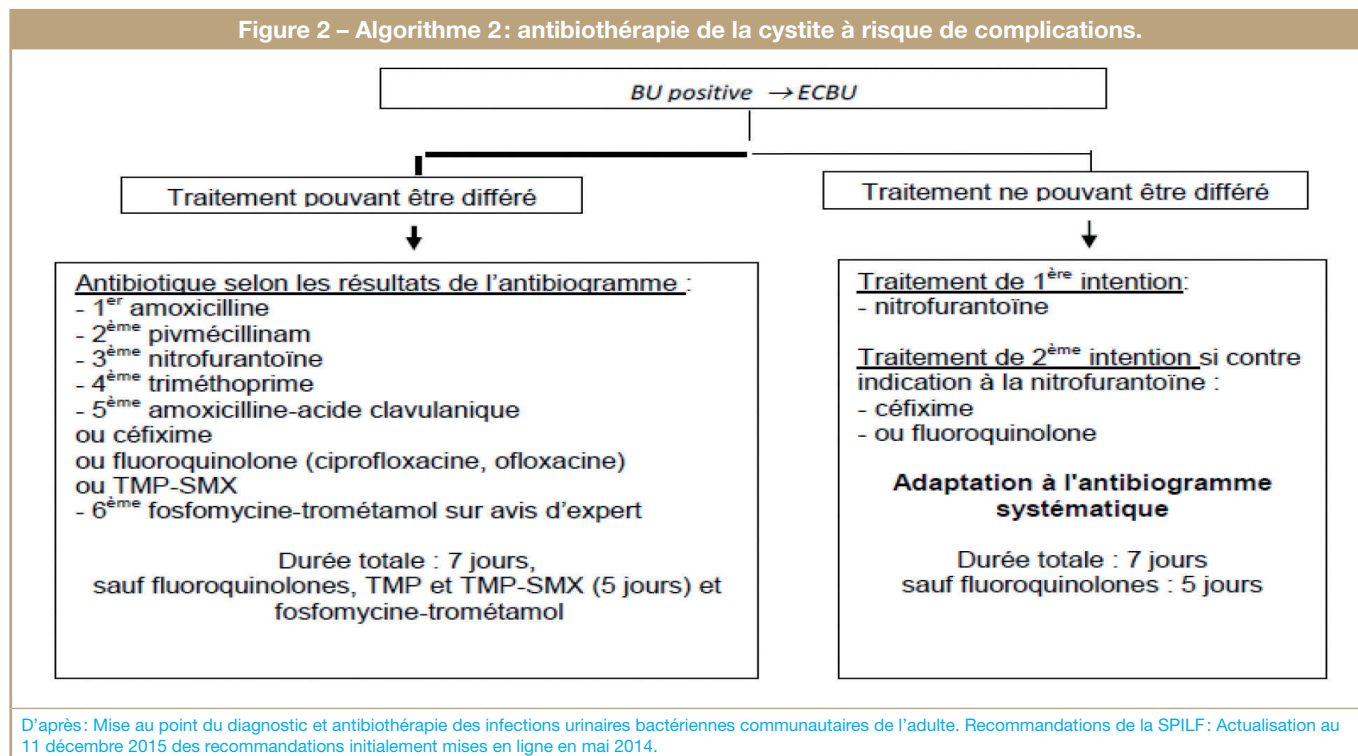


Figure 2 – Algorithme 2: antibiothérapie de la cystite à risque de complications.



microbiennes et il n'est pas recommandé en l'absence de signes cliniques de traiter une bactériurie sur sonde. Des examens complémentaires sont alors justifiés comme l'échographie indispensable en cas de pyélonéphrite récidivante, le toucher rectal chez l'homme et l'échographie rénale et vésico-prostatique obligatoires dès la première infection urinaire symptomatique.

Les traitements adjuvants associés à l'antibiothérapie sont indispensables comme l'hydratation, la lutte contre la constipation et la mobilisation du patient mais aussi la suppression de sondages inutiles, la pratique des sondages intermittents pour remplacer certains sondages à demeure.

Le choix du traitement antibiotique lorsqu'il est préconisé répond à un algorithme recommandé par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [5] selon :

- Sujet âgé < 75 ans, non fragile : mêmes critères que le sujet jeune (*figure 1*)

- Sujet âgé ≥ 75 ans, ou ≥ 65 ans et fragile choix selon l'algorithme des infections urinaires à risque de complication (*figure 2*).

Les durées de traitement sont allongées de 7 à 14 jours chez les personnes âgées en raison des nombreux facteurs de risques d'infections parenchymateuses favorisant le risque de rechute.

La prévention des infections urinaires représente un élément important de la gestion du risque infectieux et passe par des gestes simples de la vie quotidienne chez les personnes âgées et en particulier les femmes. L'apprentissage de la miction complète pour éviter les résidus mictionnels et l'utilisation du Cranberry en sont deux exemples. Les rééducateurs fonctionnels travaillent beaucoup dans ce sens avec leurs patients [13,14].

3. Les infections pulmonaires

« *La pneumonie est l'ennemi spécifique du grand âge* » [15]. Les infections pulmonaires représentent la première cause de mortalité chez les patients de plus de 75 ans. Les pneumonies aiguës communautaires ont une prévalence 4 fois supérieure chez les patients de plus de 65 ans et 10 fois supérieure chez les patients de plus de 65 ans en institution. Les facteurs de risque sont nombreux et certains sont plus spécifiques de cette pathologie comme la diminution du réflexe de toux, la diminution de la clairance pulmonaire, la diminution de l'élasticité pulmonaire et la fréquence des reflux et des fausses routes [16,17].

Comme dans le cadre de l'infection urinaire, les signes cliniques retrouvés dans le cadre d'une pneumopathie chez une personne âgée sont atypiques : la toux est absente dans 2/3 des cas et ils sont associés à des signes extra respiratoires comme l'état confusionnel, les douleurs abdominales, les chutes, l'amaigrissement ou la décompensation d'insuffisance cardiaque. Le signe le plus typique sera la tachypnée (plus de 25/mn). La décision d'hospitaliser un patient est donc prise sur un algorithme dépendant de ses facteurs de risque (*figure 3*) [18].

Au laboratoire, la CRP associée à la radio pulmonaire seront les examens les plus rentables [18]. Mise à part la recherche de BK, l'expectoration à la recherche des pathogènes n'est pas contributive et de plus le prélèvement n'est jamais bien réalisé chez ce type de patient. Les examens invasifs de type prélèvement de liquide broncho alvéolaire ne sont pas fréquemment réalisés dans ce contexte. Les aspirations trachéo-bronchiques peuvent être utiles dans le cas des patients hospitalisés

Figure 3 – Prise en charge en ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies communautaires.

Recherche de facteurs de risque de mortalité :

- âge > 65 ans
- insuffisance cardiaque congestive,
- maladie cérébro-vasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire),
- maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de la créatininémie),
- maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique),
- BPCO,
- immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, SIDA, cachexie ...),
- drépanocytose homozygote,
- antécédent de pneumonie bactérienne,
- hospitalisation dans l'année,
- vie en institution.

- âge ≤ 65 ans sans ou avec un seul facteur de risque
ou
- âge > 65 ans sans facteur de risque

Prise en charge généralement ambulatoire

- âge ≤ 65 ans et deux facteurs de risque
ou
- âge > 65 ans et au moins un facteur de risque

Hospitalisation recommandée

D'après Mise au point de la Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de pneumologie de langue française et AFSSAPS: Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte, Pneumonie aiguë communautaire, Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.

ou en institutions qui peuvent présenter des pneumopathies avec des bactéries potentiellement multirésistantes pour lesquelles un antibiogramme sera nécessaire pour ajuster le traitement. Dans les cas de pneumopathies communautaires, la bactérie principalement responsable est *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) avec une prévalence de 30 à 50 % et des risques de morbidité et mortalité qui augmentent avec l'âge et l'institutionnalisation. Les bactéries intracellulaires comme *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Legionella* sont également responsables de ces pneumonies mais leur prévalence vient largement derrière celle du pneumocoque.

Les hémocultures doivent être prélevées lors d'une hospitalisation même en l'absence de fièvre en cas de suspicion de pneumonie en raison des risques de complications et de sepsis plus importants chez les patients de plus de 65 ans. L'antigénémie urinaire « pneumocoque » ou « légionnelle » peut être réalisée, elle est nettement plus spécifique dans le cas des légionnelles. Cependant chez la personne âgée la présence d'antigène urinaire à pneumocoque est malgré tout une bonne approche diagnostique en présence de sepsis.

Le traitement antibiotique des pneumonies de la personne âgée doit commencer rapidement dans les 4 heures après la suspicion de diagnostic. La pathologie doit s'améliorer rapidement dans les 24 à 48 premières heures après sa mise en place. On privilégie toujours la voie orale lorsque cela est possible pour une durée de traitement de 7 à 14 jours. Le choix de l'antibiotique pour la personne âgée est l'association amoxicilline + acide clavulanique (augmentin®) en première ligne ou en seconde ligne la ceftriaxone ou les fluoroquinolones [18].

La grippe : la grippe est une infection virale aiguë à début brutal, hautement contagieuse par voie aérienne et invalidante voire mortelle pour des sujets fragiles entre autres le sujet âgé. L'âge est donc un facteur de risque important et la démonstration de l'intérêt de la vaccination des personnes de plus de 65 ans contre la grippe n'est plus à faire [19]. Les couvertures vaccinales contre la grippe en France sont rassurantes pour ce qui concerne les résidents des institutions avec des couvertures plusieurs fois mesurées supérieures à 85 %. Malgré de bonnes couvertures vaccinales, il existe de véritables épidémies car le vaccin est moins immunogène chez le sujet âgé et il est estimé que 50 % des résidents vaccinés sont réellement protégés [20]. La mortalité reste élevée chez les patients atteints. Les infections bactériennes des voies respiratoires sont une fréquente complication de la grippe, en particulier chez le sujet âgé. L'étiologie des infections post grippales est bien documentée : on retrouve *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque). Cependant des bactéries à Gram négatifs voire des anaérobies peuvent être en cause [21]. Une sur-prescription des antibiotiques est fréquemment observée alors même que l'infection bactérienne n'est pas prouvée. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à prescrire les antibiotiques avant le diagnostic de l'infection [21]. Selon l'avis de la HAS de novembre 2012, la prescription précoce d'inhibiteurs de la neuraminidase lors de la prise en charge de la grippe réduit le risque de complications bactériennes [22].

La limitation de la circulation virale dans les EHPAD passe par une vaccination antigrippale des professionnels de santé. La réduction de la mortalité des patients

âgés par la vaccination du personnel a été largement montrée [23]. Si elle est mieux suivie dans les EHP^{AD}, le taux de vaccination dans les hôpitaux se situait en 2010 aux alentours de 30 % car rappelons-le, ce vaccin n'est pas obligatoire [24].

3. Les infections cutanées

Avec l'âge, le renouvellement cellulaire se ralentit, la peau perd son élasticité, la couche de peau morte reste à la surface donnant à la peau un aspect terne, un toucher rugueux. Les fissures et les craquelures apparaissent sur la peau sèche favorisant les infections bactériennes. Les plaies sont fréquentes chez les personnes âgées. Les plaies aiguës sont constituées des dermabrasions et des lacérations; les plaies chroniques comprennent les ulcères veineux, artériels ou mixtes, les escarres et les plaies du pied diabétique. Le diagnostic de surinfection bactérienne est délicat et il est parfois difficile de faire la distinction entre colonisation et infection. Un prélèvement par écouvillon n'apporte pas toujours la solution mais donne une indication sur la flore présente. Par exemple, en présence d'une escarre, une prédominance dans la flore de bactéries à GRAM positif est en faveur d'une cicatrisation alors qu'une prédominance de bactéries à GRAM négatif sera le signe d'une aggravation de l'escarre. La décision thérapeutique pour une antibiothérapie par voie générale ne se fera que si des signes généraux accompagnent la lésion d'apparence infectée. Dans ce cas il est recommandé de réaliser des hémocultures. Dans tous les autres cas la lésion répond à des soins locaux qui s'accompagnent rarement d'une antibiothérapie locale. Des techniques à base d'ultrasons sont proposées aujourd'hui pour traiter les plaies chroniques et prévenir ainsi leur évolution défavorable et le risque d'infection [25].

L'érysipèle est une dermo-hypodermite aiguë, plus fréquemment observé chez les patients diabétiques et les personnes âgées. Il est favorisé par une effraction cutanée par laquelle une bactérie va s'introduire et provoquer les lésions observées. *Streptococcus pyogenes* ou plus rarement *Staphylococcus aureus* sont les candidats les plus fréquents dans cette pathologie. Le diagnostic bactériologique passe par des hémocultures avec des taux de positivité très faibles. Cette pathologie répond à une antibiothérapie consensuelle représentée par l'amoxicilline à 3,5 à 4 g/jour (conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [26]). La prise en charge de cette pathologie doit être rapide car elle peut évoluer défavorablement vers un sepsis sévère et une dermo-hypodermite nécrosante (fasciite nécrosante).

Le pied diabétique est une des complications du diabète lié à une altération du système vasculaire local. Les soins locaux (curetage, aspirations lavage) sont recommandés. L'infection du pied diabétique est à l'origine d'une morbidité importante avec un risque d'amputation. Les bactéries les plus fréquemment isolées dans ces surinfections sont *Staphylococcus aureus*

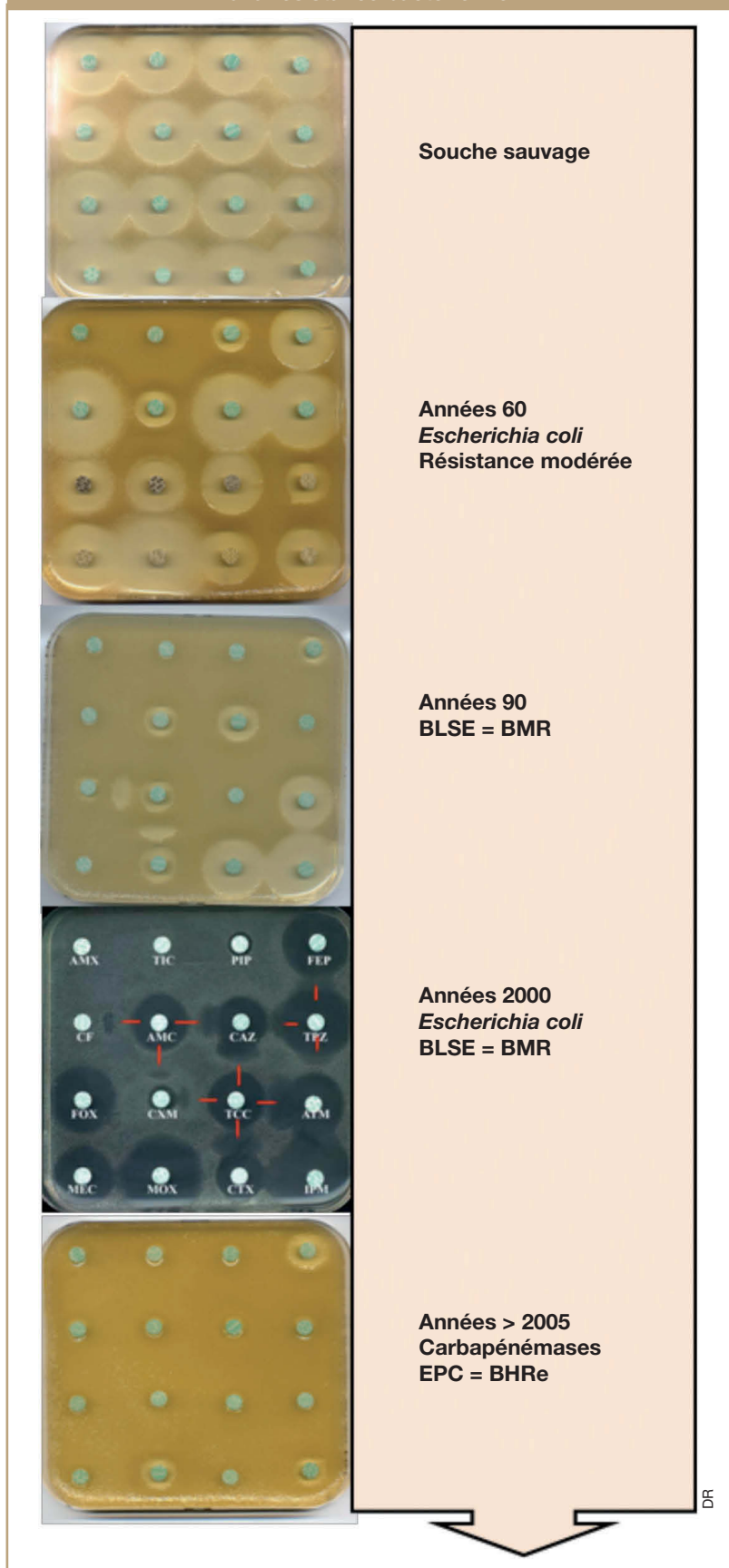
et les streptocoques beta hémolytique. L'infection est fréquemment polymicrobienne avec la présence d'anaérobies. L'observation clinique doit être attentive afin d'identifier une surinfection qui entraînera la réalisation de prélèvements microbiologiques et ce avant toute antibiothérapie. Le diagnostic est d'autant plus intéressant que les prélèvements (au moins deux) sont profonds, réalisés au bloc opératoire sous forme d'aspiration ou de biopsie. Les prélèvements superficiels réalisés à l'écouvillon sont à éviter. L'antibiothérapie sera mise en route en attendant les résultats microbiologiques en fonction de la sévérité clinique et sur la présomption de surinfection. On privilégie une antibiothérapie active sur les cocci à GRAM positif. En présence d'ostéite on propose des antibiotiques ayant une biodisponibilité élevée (fluoroquinolones, rifampicine) car le traitement est long et poursuivi jusqu'à la disparition des signes d'infection. La chirurgie est fréquemment associée au traitement médical [27].

4. Infections à *Clostridium difficile*

Les personnes âgées de terrain fragilisé (diabète, pathologie chronique etc..) et hospitalisées sont plus à risque d'être infectées par cette bactérie lors de leur séjour à l'hôpital. *Clostridium difficile* est un bacille à Gram positif anaérobie parfois présent dans la flore intestinale de l'homme en bonne santé chez qui la fréquence de portage est environ de 3 % [28]. Les principaux facteurs de risque d'infection à *Clostridium difficile* sont un âge supérieur à 65 ans et l'administration d'antibiotiques qui déséquilibrent la flore intestinale, permettant ainsi aux souches de *C. difficile* de s'implanter et de se multiplier. La prise de certains antibiotiques est fréquemment le facteur déclenchant de l'infection. La bactérie produit des toxines qui sont à l'origine des signes de colite pseudo membraneuse plus fréquemment sévère chez la personne âgée et peuvent parfois être mortelles (0.3 à 3 % des cas). La rechute intervient dans 20 % des cas et plus fréquemment chez les personnes âgées. Cette bactérie se transmet facilement par l'intermédiaire des mains et sera à l'origine de véritables épidémies dans les unités de soins ou les EPHAD [29-31]. Sa capacité à former des spores explique la difficulté d'éradication de cette bactérie qui reste insensible à l'effet des solutions hydro alcooliques ou aux désinfectants classiques. Le lavage des mains et l'utilisation de l'eau de javel sont recommandés dans ces situations.

La prévention des infections à *Clostridium difficile* passe par la maîtrise de l'antibiothérapie face à la sur prescription encore observée dans cette population. Le traitement de ces infections est le métronidazole en première intention ou la vancomycine par voie orale. Un nouveau traitement, la fidaxomicine (32) a de bons résultats mais un coût journalier très élevé et sera utilisé en 3^e ligne. On parle beaucoup de la « transplantation fécale » qui consiste à administrer par fibro ou coloscopie un filtrat des selles d'un sujet sain (de la proche famille); ce traitement a donné des résultats exceptionnels dans des cas

Figure 4 – « Apprentissage » progressif des Entérobactéries à la résistance bactérienne.



« désespérés » mais ce traitement n'est pas codifié par l'agence du médicament [33,34].

5. BMR et BHRé chez les patients en institution

Les bactéries multirésistantes constituent une des priorités de la santé publique. Leur prévalence a considérablement augmenté ces dernières années. Alors que jusque dans les années 90, le *Staphylococcus aureus* dominait le tableau des BMR (SARM). À partir des années 2000 ce sont les bactéries à Gram négatif qui sont passées sur le devant de la scène avec les Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (figure 4). Au cours de ces 5 dernières années, les BHRé ou bactéries hautement résistantes aux antibiotiques ont commencé à diffuser sur le territoire français comme dans d'autres parties du monde (figure 4). Il s'agit des EPC ou Entérobactéries productrices de carbapénémases et des ERV ou enterocoques résistants à la vancomycine et pour lesquelles les thérapeutiques antibiotiques sont limitées voire inexistantes. Ces bactéries appartenant à la flore commensale de l'homme (Entérobactéries ou Enterocoques) ont « appris » la résistance bactérienne sous la pression de la consommation des antibiotiques et au contact d'espèces bactériennes les plus résistantes fréquemment issues de l'environnement. En présence de ces bactéries une politique d'hygiène stricte est mise en place souvent très lourde pour les établissements de santé. En milieu gériatrique hospitalier, la personne âgée avec co-morbidités constitue l'essentiel des patients et représente un groupe de personnes à risque de colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques (35). En effet les milieux gériatriques sont aussi et avant toute chose des lieux de vie de longue durée avec une densité de personnel souvent réduite et beaucoup de soins de toilette ou médicaux. De plus les patients sont parfois difficilement contrôlables (patients désorientés, déments...)

et les mesures d'hygiène stricte ne peuvent être prises dans les mêmes conditions que dans les services de court séjour. On observe ainsi que les taux d'infections nosocomiales liées aux bactéries multirésistantes chez les personnes âgées hospitalisées sont plus élevés que chez les patients de court séjour (*tableau I*) [36].

6. Conclusion

Le risque infectieux en gériatrie représente aujourd'hui une part très importante de la médecine de ville ou de la médecine hospitalière en raison de la taille croissante de la population concernée et de la spécificité des pathologies concernées.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Tableau I - Caractéristiques de résistance aux anti-infectieux de certains micro-organismes isolés d'infections nosocomiales en court séjour comparativement aux Services de Longue Durée (SLD) pour au moins 20 souches testées.

Microorganismes	Court-Séjour	Service de Longue Durée (SLD)
<i>Staphylococcus aureus</i> (n) Méticilline R (SARM)	1 195 32.9 %	117 62.4 %
Entérobactéries (n) C3G-R % C3G-R + BLSE (BMR) Carbapénèmes-R (BHRe)	3032 24.4 % 14.5 % 1.0 %	262 26.3 % 18.7 % 3.4 %
<i>Escherichia coli</i> (n) C3G-R % C3G-R + BLSE (BMR) Carbapénèmes-R (BHRe)	1 617 17.5 % 11.6 % 0.9 %	163 26.4 % 18.4 % 2.5 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n) C3G-R % C3G-R + BLSE (BMR) Carbapénèmes-R (BHRe)	348 42.8 % 36.5 % 3.2 %	23 39.1 % 34.8 % 4.3 %

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; C3G -R : Résistance aux céphalosporines de 3^e génération; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu; BMR : Bactérie multi résistante; BHRe : Bactérie hautement résistante émergente.

ENP, France, juin 2012 : d'après le tableau N° 48 de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. InVS www.invs.sante.fr/content/download/66428/.../1/.../rapport_enp_2012.pdf

Références

- [1] Gonthier R. Infection urinaire du sujet âgé. La revue de gériatrie. 2000; 25 (2): 95-103
- [2] Herve J, Santin A, Hinglais E et al. Infections urinaires du sujet âgé. Presse Med. 2000 Dec 16; 29(39): 2137-41.
- [3] Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. 2014 Feb 26; 311(8):844-54. Review.
- [4] Woodford HJ, and George J. Diagnosis and management of urinary tract infection in hospitalized older people. J Am Geriatr Soc. 2009; 57 (1): 107-114.
- [5] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point. Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations initialement mises en ligne en mai 2014
- [6] Référentiel en Microbiologie (REMIC). 5^e Édition 2015. Ed de la Société Française de Microbiologie (SFM).
- [7] Gavazzi G, Delerce E, Cambau E et al. Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age: a multicenter cross sectional study. Med Mal Infect 2013 May;43(5):189-94.
- [8] McMurdo ME, Gillespie ND. Urinary tract infection in old age: over-diagnosed and over-treated. Age Ageing. 2000 Jul; 29(4): 297-8.
- [9] Gordon LB, Waxman MJ, Ragsdale I et al. Overtreatment of presumptive urinary tract infection in older women presenting to emergency department. J Am Geriatr Soc 2013; 61 (5) : 788-792
- [10] Walker S, McGeer A, Simor AE et al. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people? A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. CMAJ. 2000; 163(3): 273-7.
- [11] Barkham TM, Martin FC, Eykyn SJ. Delay in the diagnosis of bacteraemic urinary tract infection in elderly patients. Age Ageing. 1996; 25(2): 130-2.
- [12] Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infections in older patients. J Am Geriatr Soc. 1996; 44: 1235-1241.
- [13] Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 23;12:CD008772
- [14] Epp A, Laroche A, Lovatsis D et al. Recurrent urinary tract infection. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Nov;32(11):1082-101.
- [15] Osler W. Principles and Practice of Medicine.1982, New York Appleton et cie Ed.
- [16] De Wazières B. Pneumonie infectieuse de la personne âgée. Revue des Maladies Respiratoires. 2007; 24 (6) :799-802
- [17] Prendki V, Huttner B, Perrier A et al. [Pneumonia in the elderly: are there any specificities?]. Rev Med Suisse. 2014; 10(449): 2081-6.
- [18] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). XV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. Med Mal Infect 2006; 5 : 235-44..
- [19] Garg S, Jain S, Dawood FS et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. BMC Infect Dis. 2015, 26; 15: 369.
- [20] Aubin JT, Belmin J, Carrat F et al: Conseils pratiques pour la prise en charge d'une épidémie de grippe en EHPAD. La Revue de Gériatrie 2005; 30 : 457-62.
- [21] Chidiac C, Maulin L. [Using antibiotics in case of influenza]. Med Mal Infect. 2006; 36(4): 181-9.
- [22] Avis du Haut Conseil de la santé publique (HAS) : relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. 9 novembre 2012.
- [23] Hannoun C, Roué R, Chidiac C et al. Compte rendu du symposium « Quand la grippe [...] grippe l'hôpital. Med Mal Infect, 2003; 33 : 49-56.
- [24] Décret n° 2006-1 260 du 14 octobre 2006 pris en application de l'article L. 3111-1 du code de la santé publique et relatif à l'obligation vaccinale contre la grippe des professionnels mentionnés à l'article L. 3111-4 du même code NOR : SANP0623239D- Version consolidée au 18 mars 2016

- [25] Roper JA, Williamson RC, Bally B et al. Ultrasonic Stimulation of Mouse Skin Reverses the Healing Delays in Diabetes and Aging by Activation of Rac1. *J Invest Dermatol*. 2015
- [26] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Conférence de consensus : Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Méd Mal Infect* 2000; 30: 241 -5
- [27] A. Toumi, L. Bernard, M. Chakroun. Antibiothérapie du pied diabétique. *Rev Tunis Infect*. 2011, Vol. 5, N° 2: 61 - 67
- [28] Barbut F, Ramé L, Petit A et al; pour le réseau français EUCLID. [Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea: results of a French prospective multicenter bi-annual point prevalence study]. *Presse Med*. 2015; 44: e75-83.
- [29] Kee VR. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Feb; 10 (1):14-24.
- [30] Lee HC, Kim KO, Jeong YH et al. Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with *Clostridium difficile* Infection by Age Group. *Korean J Gastroenterol*. 2016 Feb 25; 67(2): 81-6.
- [31] Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Conduite à tenir: diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. www.invs.sante.fr/raisin/2006
- [32] Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PLoS One*. 2016 Feb 22; 11(2):e0149521.
- [33] Pakyz AL, Moczygemba LR, VanderWielen LM et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: The patient experience. *Am J Infect Control*. 2016 Mar 1. pii: S0196-6553(16)00056-0.
- [34] Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Sep;48(8):693-702.
- [35] Thibaut S, Caillon J, Marquet A et al. Epidemiology of third-generation cephalosporin-resistant community-acquired Enterobacteria isolated from elderly patients. *Med Mal Infect*. 2014; 44 (2): 57-62.
- [36] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 . InVS www.invs.sante.fr/content/download/66428/.../1/.../rapport_enp_2012.pdf

Parasitoses et mycoses courantes observées chez les personnes âgées en France métropolitaine

Claude Guiguen^a, Dominique Chabasse^b

RÉSUMÉ

Le vieillissement de la peau, des phanères et des muqueuses est un facteur favorisant les infections et en particulier les infections fongiques et parasitaires. Quel que soit le statut : hospitalisation en long séjour, placement en maison de retraite ou maintien à domicile, les personnes âgées sont vulnérables à la colonisation puis aux maladies liées aux champignons et aux parasites. Ainsi, ces patients seront souvent porteurs de candidoses oro-pharyngées, en particulier une stomatite due au port de dentier ou un muguet fréquemment accompagné d'une perlèche. Les candidoses des petits et grands plis sont également très fréquentes. Les onychomycoses à levures, à dermatophytes ou à moisissures représentent la moitié des maladies de l'ongle.

Parmi les parasitoses, la gale est responsable de plusieurs épidémies annuelles en France, principalement dans les institutions hébergeant des sujets âgés. Dans ces circonstances, une étude épidémiologique est nécessaire afin de mettre rapidement en place une stratégie de lutte contre cette ectoparasitose très contagieuse. Elle consiste à traiter les patients et les sujets contacts, à instaurer des mesures prophylactiques et à désinfecter l'environnement des patients atteints par cette maladie.

Candidose oropharyngée - candidose des plis - démodécidose - onychomycose - personnes âgées - scabiose

1. Introduction

Pour la plupart des auteurs, un sujet âgé est une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et présentant souvent plusieurs comorbidités [1].

Les pathologies parasitaires rencontrées sont les mêmes que chez l'enfant ou l'adulte jeune mais surviennent sur un terrain dont l'effet du vieillissement et ses conséquences cliniques sont largement influencés par la complexité physiologique, sociologique et psychologique du patient âgé et de son environnement. La sédentarité, souvent

^a Service de Parasitologie et Zoologie appliquée

Faculté de Médecine 35043 Rennes cedex

^b Parasitologie-Mycologie

consultation des maladies Parasitaires et Tropicales

Institut de Biologie en Santé, CHU

49933 Angers cedex 09

*Correspondance

Claude.guiguen@univ-rennes1.fr

article reçu le 15 février 2016, accepté le 6 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Common parasitic and fungal infections in the elderly population in metropolitan France

Aging of skin, skin appendages and mucosal surfaces is a factor favouring infections and especially fungal and parasitic infections. Whatever the status, long term hospitalization, retirement housing placement or home care, seniors are prone to fungal or parasitic colonization and infections. Thus, the elderly often suffer from oropharyngeal candidiasis, in particular stomatitis due to wearing dentures or oral thrush frequently accompanied by an angular cheilitis. Candidiasis of the large and small body folds are also very frequent. Likewise, onychomycosis caused by yeasts, dermatophytes or molds account for half of the diseases of the nail.

Among parasitic infections, scabies is responsible for several outbreaks in France each year, mainly in institutionalized seniors. In these circumstances, constitution of an outbreak management team and determination of the extent of the outbreak and risk factors for spread is mandatory as well as the immediate implementation of infection control practices. Control of this highly contagious parasitic infection consists in the simultaneous treatment of cases and of all exposed individuals, adequate education of all care givers and disinfection of the environment of diseased patients.

Oropharyngeal candidiasis - intertrigos - demodicosis - onychomycosis - elderly - scabies.

l'isolement, la solitude, et les troubles cognitifs qui se surajoutent parfois, expliquent un diagnostic et une prise en charge tardive et la chronicité des symptômes.

En pratique médicale métropolitaine nous discuterons des pathologies parasitaires les plus fréquentes touchant la peau, les muqueuses et les phanères, c'est-à-dire pour les mycoses les candidoses oro-pharyngées, des plis et les onychomycoses et pour les parasitoses essentiellement la gale du sujet âgé ou scabiose.

2. Les mycoses

2.1. Les candidoses oro-pharyngées

2.1.1. Épidémiologie, contexte de survenue [2,3]

Les lésions bucco-dentaires des sujets âgés sont fréquentes et ne sont pas strictement identiques à celle des adultes jeunes.

En effet, les effets du vieillissement sur la cavité buccale et ses conséquences cliniques (hygiène buccodentaire déficiente voire inexistante, et /ou état dentaire et parodontal très altéré) surviennent le plus souvent sur des patients très fragilisés.

Les tissus et organes de la cavité buccale subissent de profondes modifications au cours du vieillissement, ce qui altère leurs fonctions (goût, sécrétions, salivation) et leur potentiel d'adaptation aux aliments comme la lenteur de la cicatrisation en cas de lésions traumatiques. Ceci doit être bien intégré pour comprendre la survenue et la chronicité de l'infection fongique.

Les motifs de consultation sont, généralement, la recherche de l'origine de douleurs voire d'infections d'origine buccodentaire associées à des symptômes locorégionaux ou généraux dont l'étiologie n'est pas toujours d'emblée décelée. Des troubles du comportement (anorexie, dépression, refus d'alimentation...), des signes de dénutrition, des douleurs buccales exprimées ou supposées par des prothèses dentaires défectueuses sont évocateurs dans ce contexte. Une hyposialie peut être aussi un point d'appel; cette dernière, comme la prise continue de médicaments psychotropes peuvent expliquer la sécheresse buccale, et surtout la baisse du PH salivaire qui conduit à l'hyper colonisation des levures du genre *Candida* dans la cavité buccale.

Le portage sain des levures du genre *Candida* dans l'oropharynx est en effet habituel, notamment chez la personne âgée [3]. Il est plus fréquent chez les personnes hospitalisées ou vivant en institution que chez les personnes vivant au domicile [4]. *Candida albicans* est la levure la plus souvent identifiée. Elle est habituellement en bon équilibre avec le microbiote local. Dans la cavité buccale, les levures du genre *Candida* sont retrouvées à hauteur de 50 à 90 % chez l'adulte âgé, notamment chez les sujets édentés et les porteurs de prothèses dentaires.

Les candidoses sont le reflet d'une colonisation importante qui profite de la fragilité physiologique et des faiblesses du sujet âgé. Une mauvaise hygiène buccale favorise le portage. On peut retrouver aussi un diabète sous-jacent, plus rarement un cancer des voies digestives, plus habituellement un traitement prolongé par antibiotique, corticoïde ou neuroleptique mais c'est surtout le déficit salivaire et une hygiène buccale négligée voire absente qui explique le passage entre colonisation et infection.

Près de la moitié des patients âgés porteurs de *Candida* ont des quantités importantes de colonies (≥ 50 colonies). Il y a un lien significatif entre l'intensité du portage et la survenue future d'une candidose buccale [5]. *Candida albicans* colonise la surface de la muqueuse buccale mais aussi les appareils de prothèses dentaires en réalisant un biofilm très efficace pour le maintien de la levure « *in situ* » et la pérennisation de l'infection. *Candida albicans* colonise aussi tous les sites de l'appareil digestif, des muqueuses de la cavité orale au rectum et à la marge anale.

La prévalence des candidoses buccales chez les sujets âgés varie de 13 à 47 % selon les études [3, 6, 7]. Cette disparité de la prévalence est liée, d'une part, aux critères diagnostiques cliniques retenus et, d'autre part, à la diversité des populations de malades âgés étudiées. Concernant les

critères mycologiques, il existe une grande variabilité, faute de consensus, concernant les techniques de prélèvement, les indices de dilution, et surtout les critères quantitatifs ou semi-quantitatifs retenus pour définir le seuil pathogène. Parmi les espèces de *Candida* potentiellement pathogènes pour l'homme, *Candida albicans* arrive largement en tête (plus de 80 %) suivi de *Candida tropicalis* et de *Candida glabrata*. Les autres *Candida* potentiellement pathogènes sont plus rarement rencontrés : *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis* et *Candida ciferri* [8]. L'origine de la candidose est, dans la majorité des cas, endogène provenant de la propre flore du patient, mais on décrit de rares cas de transmission exogène de la levure de personne à personne.

2.1.2. Formes cliniques

Les candidoses oro-pharyngées constituent certainement la pathologie ORL la plus fréquemment observée chez la personne âgée.

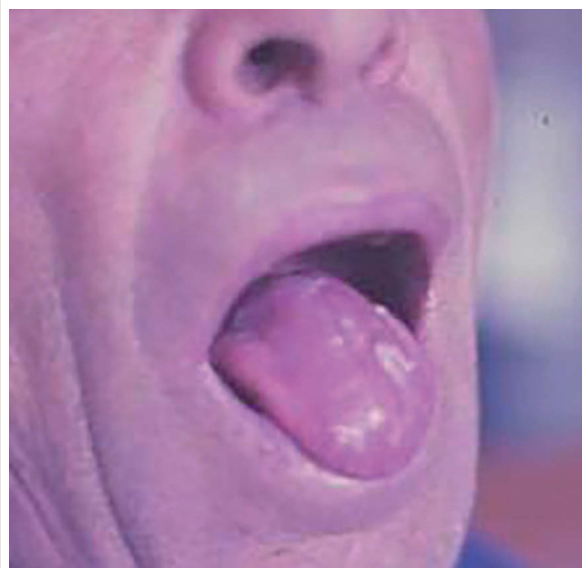
2.1.2.1. La stomatite candidosique sous prothèse dentaire

Appelée aussi candidose sous-prothétique, elle est la plus fréquente compte tenu de la prévalence des prothèses amovibles chez ces patients. Elle siège surtout au maxillaire sur la voûte du palais et aussi fréquemment sur la gencive. Elle se présente sous forme d'une plaque érythémateuse située immédiatement au contact de la prothèse dentaire.

2.1.2.2. La glossite érythémateuse atrophique

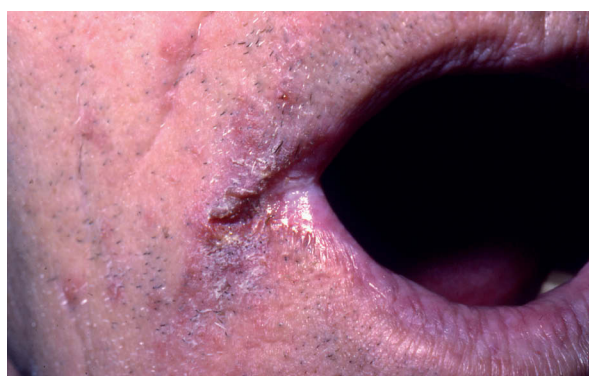
L'atteinte de la langue s'accompagne presque toujours de sécheresse buccale, de douleurs à type de cuisson, de goût métallique voire de difficultés à la mastication. La langue est lisse plus ou moins dépaillée. La muqueuse, douloureuse, apparaît luisante, rouge-vermillon. L'érythème touche la face dorsale de la langue, la voûte du palais et la face interne des joues (figure 1).

Fig. 1 – Glossite érythémateuse atrophique.



Parasitologie-Mycologie – CHU Angers

Fig. 2 – Perlèche du sujet âgé.



Collection Guy Badillet.

2.1.2.3. La perlèche ou chéilite angulaire commissurale

Elle se présente sous forme d'une fissure de la commissure labiale avec un pli à fond rouge. Elle est souvent associée à une autre localisation candidosique buccale (figure 2).

2.1.2.4. Le muguet ou forme aiguë

Il se caractérise par la présence de dépôts (ou pseudo-membranes) blanchâtres, crémeux sur une muqueuse rouge situés sur la face dorsale de la langue, de la joue et du palais. Ces dépôts riches en levures se détachent facilement par un simple raclage.

2.1.2.5. La langue noire villosa

Elle est caractérisée par une elongation et une hypertrophie des papilles linguales au niveau de la partie postérieure du dos de la langue qui prennent souvent une coloration brune à noire. Ce n'est pas une candidose, son étiologie est inconnue mais probablement multifactorielle : l'alcoolisme, le tabagisme, la mauvaise hygiène dentaire, l'usage prolongé d'antiseptiques ou d'antibiotiques buccaux, des troubles digestifs et métaboliques, etc. La mise en évidence de levures du genre *Candida* ou *Trichosporon* et *Geotrichum* à ce niveau n'est que la traduction d'une colonisation parfois excessive et non la cause des lésions. Le traitement antifongique, quand il a été institué, n'a d'ailleurs que peu d'effet sur les symptômes et sur la guérison.

2.1.2.6. Candidose œsophagienne

L'atteinte œsophagienne est plus rare et est la conséquence d'une extension de la candidose buccale. C'est l'interrogatoire du patient qui objective la survenue d'une dysphagie ou d'une anorexie persistante avec perte de poids, ce qui fera demander une fibroscopie. Cette atteinte se rencontre surtout chez les sujets très affaiblis et immunodéprimés. Une sérologie du VIH devra être réalisée.

2.1.3. Diagnostic

L'aspect clinique, souvent très évocateur, implique tout de même une confirmation biologique par un examen mycologique, dont la démarche diagnostic est stéréotypée :

- prélèvement par un ou plusieurs écouvillon(s) au niveau de la (ou des) lésion(s) (plaque érythémateuse, sillon d'une perlèche).
- examen direct du produit pathologique : état frais, frottis avec coloration au MGG, Gomori- Grocott, Gram (les levures et les filaments sont Gram positifs).
- culture : la levure pousse en 24-48 heures sur milieux spécifiques, permettant l'identification de l'agent pathogène avec une quantification du nombre de colonies.

L'interprétation de l'examen mycologique tient compte à la fois de l'espèce isolée et du nombre de colonies mais aussi de la présence de filaments ou pseudo-filaments à l'examen direct. Il n'est pas non plus rare d'isoler chez le sujet âgé, plusieurs espèces sur le même prélèvement ceci grâce aux milieux chromogéniques.

Dans certains cas, devant des lésions atypiques ou pouvant évoquer un autre diagnostic (comme une leucoplasie si le sujet est fumeur), une biopsie sera nécessaire permettant une étude anatomopathologique.

2.1.4. Traitement

Le traitement doit utiliser des antifongiques (voir encadré 1) mais aussi agir sur les facteurs favorisants : l'hyposalie (notamment sur les médicaments sialoprives) et sur l'équilibre glycémique en cas de diabète.

Dans tous les cas, des soins locaux appropriés devront être mis en œuvre : hygiène bucco-dentaire, alcalinisation du milieu buccal, bains de bouche à base de Chlorhexidine (suppression des prothèses amovibles pendant quelques jours, désinfection soignée des prothèses, éviction des aliments acides, des sucres entre les repas...

Encadré 1 – Traitement antifongique d'une candidose oro-pharyngée simple chez le sujet âgé

Les recommandations actuelles sont d'utiliser, dans les formes simples, un topique local : – amphotéricine B (Fungizone®) en bains de bouche ou – miconazole en gel buccal (Daktarin®) ou sous forme de comprimé muco-adhésif (Loramyc®), et per os au choix selon la clinique. En cas de récurrences : – amphotéricine B (Fungizone®) : suspension buvable, quatre fois par jour ou – nystatine (Mycostatine®) : poudre pour suspension buvable ou sous forme de comprimés gynécologiques ou – fluconazole (Triflucan®) : gélules à 50 mg ou poudre pour suspension buvable, 50 mg par jour en une prise pendant 7 à 14 jours.

2.3. Les candidoses des plis (intertrigo à *Candida*)

2.3.1. Intertrigo des grands plis

Chez les sujets âgés ce sont surtout des lésions observées au niveau des plis inguinaux, inter-fessiers et sous-mammaires plus rarement axillaires (figure 3). Les lésions sont érythémateuses, plus ou moins fissurées, suintantes et souvent recouvertes d'un enduit blanchâtre. La caractéristique sémiologique est la bordure de la lésion qui est

Fig. 3 – Candidose sous-mammaire.



Collection Guy Badillet.

Fig. 4 – Onyxis et Intertrigo interdigito-plantaire à *Candida*.



Parasitologie-Mycologie – CHU Rennes. CD-Rom Anofel 4 [40].

mal limitée par une collerette ; au-delà on peut observer des petites lésions en périphérie émiettées, vernissées. Ces intertrigos se rencontrent plus volontiers chez les sujets âgés obèses, laissés sans soins et ceux qui souffrent d'une transpiration excessive. Un prurit peut être présent, l'atteinte est volontiers bilatérale mais asymétrique.

2.3.2. Intertrigo des petits plis

L'intertrigo interdigitopalmaire ou plantaire se présente sous forme d'une lésion ulcérée à bord blanchâtre et souvent décollé, il simule une dermatophytie quand il siège au niveau des pieds. Chez les sujets âgés une mauvaise hygiène en est souvent le point de départ (figure 4).

2.4. Candidose fessière ou dermite du siège

La dermite du siège est très fréquente chez le sujet âgé incontinent [10]. Elle fait suite à une dermite irritative non prise en compte et se présente comme un érythème associé ou non à des desquamations ou des érosions sur les zones cutanées en contact avec la couche.

L'association d'un traitement antimycosique local et de mesure d'hygiène rigoureuse associée à des changes fréquents et à des couches hyper absorbantes est le moyen le plus efficace pour lutter contre la récurrence.

2.5. Les onychomycoses

2.5.1. Épidémiologie, facteurs favorisants et champignons incriminés

L'onychomycose (atteinte de l'ongle par un champignon) constitue la principale cause de modifications unguéales chez les personnes âgées et représente environ la moitié des maladies de l'ongle [11]. Elle touche entre 3 et 29 % de la population générale, dans les pays développés [12, 13]. En France, d'après une étude récente de Fahri et al [14] la prévalence des patients consultant en médecine générale serait de 16, 8 %. Cette fréquence varie selon l'âge. Elle est très rare chez les enfants et les jeunes de moins de 18 ans mais elle augmente ensuite avec l'âge. Elle est comprise entre 15 et 20 % chez les personnes de plus de 40 ans, et dépasse les 30 % chez les plus de 60 ans, pour atteindre 48 % des sujets examinés après 70 ans [14,15].

Les raisons de l'augmentation de la prévalence chez les personnes âgées sont la croissance réduite des ongles, la mauvaise circulation sanguine, les micro traumatismes répétés. L'immunosuppression physiologique liée à l'âge (déficit de la fonction phagocytaire et de la réponse immunitaire à médiation cellulaire) semble jouer un rôle important. Il est suggéré que le dermatophyte puisse avoir une diffusion sanguine et lymphatique comme le montre la présence d'antigènes circulants de ces espèces chez les patients atteints d'infection mycosique chronique des pieds [16]. Concernant la chronicité des lésions il faut insister sur la difficulté pour la personne âgée d'assurer ses soins unguéaux (ongles difficiles à couper, mauvaise hygiène, absence de soins réguliers...). Cette grande fréquence des onychomycoses chez les personnes âgées, expliquerait, par le biais du vieillissement de la population, l'accroissement dans le temps de la prévalence de cette mycose. Les agents responsables des onychomycoses, en France métropolitaine, sont en priorité les dermatophytes, dans au moins 80 % des cas, les levures dans 8 à 10 %, et les moisissures dans 6 à 15 % des cas, en ce qui concerne les ongles des orteils. Pour les ongles des mains, les dermatophytes sont en cause dans 37 % des cas, contre 55 % des cas pour les levures et 8 % pour les moisissures [11]. Parmi les dermatophytes, l'espèce la plus fréquente est *Trichophyton rubrum* (73 % des cas, aux orteils, 82 %, aux ongles des mains), suivi dans une moindre mesure par *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale* et par une très petite minorité d'*Epidermophyton floccosum* (1 %). Les levures incriminées sont *Candida albicans*, *C. parapsilosis* et *C. guilliermondi*, pour la plupart et parfois *Candida ciferrii*. Ce dernier semble avoir une affinité pour les ongles des patients âgés ayant des troubles vasculaires [8] Plus rarement on peut isoler des *Trichosporon*. Enfin, pour les moisissures [17], il convient de distinguer celles qui ont une affinité toute particulière pour la kératine humaine à l'origine d'authentiques lésions simulant une dermatophytie, d'où le terme usité de « pseudodermatophytes » proposé par Guy Badillet. Il s'agit principalement d'*Onychocola canadensis* retrouvé dans des régions tempérées et des espèces, au contraire exclusivement tropicales, appartenant au genre *Neoscytalidium* (*N. dimidiatum* et *N. hyalinum*). À côté de ces espèces kératinophiles dont le pouvoir pathogène semble bien établi il est plus difficile d'attribuer la

responsabilité des classiques moisissures opportunistes dans la survenue de lésions unguéales. Il conviendra de préciser dans ces situations les critères de pathogénicité du champignon isolé afin de distinguer une colonisation (ou une contamination transitoire sur un ongle altéré) d'une réelle implication dans le processus pathologique (**voir encadré 2**). Ces espèces cosmopolites appartiennent surtout aux genres *Acremonium*, *Aspergillus*, *Chrysosporium*, *Fusarium* (*F. oxysporum*), *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scopulariopsis* (*S. brevicaulis*) aux orteils et plus souvent *Aspergillus* et *Fusarium* (*F. solani*), aux ongles des mains.

Encadré 2 – Critères mycologiques de pathogénicité d'une moisissure (en dehors des « pseudodermatophytes ») isolée d'un ongle

- Examen direct (éléments mycéliens) : positif
- Culture : croissance exclusive du même champignon aux points d'ensemencement
- Absence en culture d'un dermatophyte ou d'un pseudo-dermatophyte

Il faut renouveler le prélèvement au niveau des mêmes sites en cas de doute

2.5.2. Aspects cliniques des onychomycoses

Les onychomycoses [18,19] peuvent être classées cliniquement en six types distincts :

2.5.2.1. L'onychomycose distolatérale sous-unguéale

C'est de loin la plus fréquente des atteintes mycosiques des pieds. Elle se présente comme une hyperkératose sous unguéale au niveau du bord libre de l'ongle avec épaissement de la tablette unguéale et parfois onycholyse. En progressant vers la partie proximale de l'ongle (matrice) une dystrophie unguéale s'installe durablement. La plupart du temps c'est un dermatophyte qui est en cause. Parfois, et spécifiquement chez la personne âgée, il peut s'agir d'une moisissure ayant des affinités particulières pour la kératine : *Onychocola canadensis* (**figure 5**).

Fig. 5 – Onychomycose du gros orteil à *Onychocola canadensis*.



Parasitologie-Mycologie – CHU Rennes. CD-Rom Anofel 4 [40].

2.5.2.2. L'onychomycose blanche (leuconychie) superficielle

Beaucoup plus rare, elle se rencontre chez les personnes âgées qui ont des superpositions des orteils. En effet, la malposition permanente de la pulpe d'un orteil sur l'ongle voisin est un facteur favorisant. Elle se présente comme des taches blanches superficielles, à limites nettes, pouvant progresser sur toute la surface de l'ongle. Elles s'éliminent facilement au grattage par une curette.

2.5.2.3. L'onychomycose sous-unguéale proximale

Cette entité clinique est beaucoup plus rare. Elle siège surtout aux pieds, essentiellement chez des sujets ayant des déficits immunitaires (patients sidéens, greffés d'organes, corticothérapie au long cours...). Pour R. Baran, l'apparition d'une leuconychie sous-unguéale proximale peut être la conséquence de la réactivation d'une atteinte mycosique plus profonde avec séquestration initiale (ganglions) et dissémination secondaire hémotogène et lymphatique vers le lit unguéal [16].

2.5.2.4. L'onychomycose « endonyx »

Dans cette forme le dermatophyte parasite la tablette ventrale de l'ongle sans épaissement du lit unguéal ou cytolysse. Cette forme reste exceptionnelle chez le sujet âgé et est due à un agent de teignes anthropophiles, essentiellement un *Trichophyton*.

2.5.2.5. L'onychomycose avec dystrophie totale

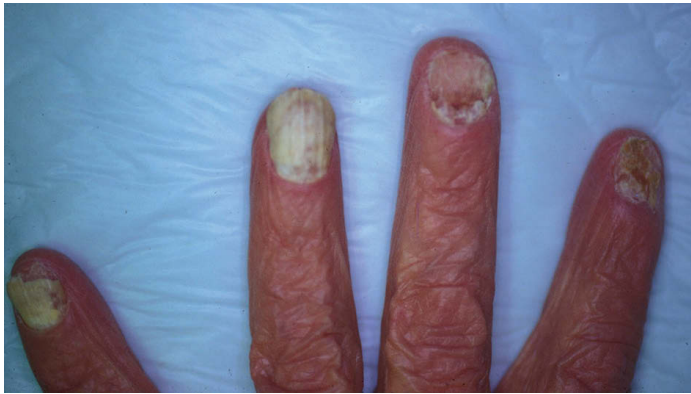
En dehors des formes primitives avec un envahissement rapide de toutes les structures fongique que l'on peut voir dans les candidoses chroniques, cette forme clinique représente, chez le sujet âgé, le mode évolutif habituel après de nombreuses années d'une atteinte unguéale localisée ou disto-latérale négligée (**figure 6**). L'ongle est totalement épais, déformé, friable; il ne reste pratiquement plus de zone saine. Pour les patients concernés lorsque la dystrophie est importante cette forme est mal ressentie en raison des difficultés de chaussage et des douleurs qui en résultent contribuant aussi aux difficultés de la marche.

Fig. 6 – Onychodystrophie totale à *Trichophyton rubrum*.



Parasitologie-Mycologie – CHU Rennes.

Fig. 7 – Onyxis et onycholyse à *Candida* des ongles de la main.



Parasitologie-Mycologie – CHU Angers.

2.5.2.6. L'onychomycose avec paronychies (péri onyxis)

On distingue d'abord l'onyxis avec péri onyxis candidosique qui s'observe surtout chez la femme au niveau des ongles des mains. Les facteurs favorisants sont nombreux : travail manuel, contact avec des aliments sucrés, macération, occlusion avec hyperhydrose. Le diabète sucré est à rechercher mais le rôle de nombreux microtraumatismes mécaniques, répétés, de soins de manucures excessifs, de manipulation de divers allergènes alimentaires, chimiques, entraînent souvent une inflammation du bourrelet péri-unguéal pouvant faire secondairement le lit de la mycose. *Candida albicans* est l'agent pathogène habituel, mais une surinfection bactérienne, souvent à gram négatif, est possible. L'atteinte unguéale fait suite habituellement au péri onyxis (bourrelet rouge douloureux autour de la matrice de l'ongle). Secondairement l'ongle envahi devient rugueux, strié, puis friable, se décolle réalisant une onycholyse (figure 7). Inversement, dans les paronychies chroniques le rôle du *Candida* est discuté; les lésions relèvent plus de l'hypersensibilité aux protéines alimentaires.

Il existe aussi des paronychies à moisissures cosmopolites comme celles dues à des *Fusarium*. Contrairement aux *Candida*, elles évoluent sur un mode subaiguë associées à une onychomycose sous-unguéale proximale [17]. *Onychocola canadensis* simule un onyxis à *T. rubrum* du gros orteil (figure 5), tandis que les *Neosytalidium* (autres pseudodermatophytes rencontrés sous les tropiques) donnent des onyxis des mains et des pieds pouvant être associés à des paronychies qu'il ne faut pas confondre, en zone tropicale, avec une candidose. Le prélèvement à visée mycologique est indispensable [21].

2.5.3. Diagnostic mycologique

La confirmation de l'origine fongique d'une onychopathie par un examen mycologique est essentielle [20, 21]. Le biologiste se doit de :

- confirmer l'origine fongique par la présence de structures fongiques ou d'éléments mycéliens à l'examen direct ;
- identifier le ou les champignons impliqués ;
- s'assurer de l'efficacité du traitement.

L'apport de l'histopathologie peut aussi s'avérer très utile pour le diagnostic et la classification des onychopathies. Concernant l'examen mycologique, il convient de rappeler aux biologistes, comme aux médecins prescripteurs, les recommandations du Groupe de travail de la société française de dermatologie qui stipule précisément « l'obligation d'un prélèvement mycologique systématique, fait avec une technique rigoureuse dans un laboratoire qui a l'habitude de ces prélèvements et avant tout traitement local et a fortiori systémique. Le laboratoire doit fournir les résultats de l'examen direct et de la culture » [22]. Les lecteurs intéressés trouveront dans les références suivantes les articles concernant la prise en charge biologique des onychomycoses.

2.5.4. Traitement des onychomycoses

Le traitement d'une onychomycose [23] (voir encadré 3) ne se conçoit qu'après confirmation par un examen mycologique réalisé dans de bonne condition dans un

Encadré 3 – Traitement des onychomycoses

Avant de traiter, il faut d'abord supprimer le maximum d'ongle pathologique par découpage, meulage (pédicure), ou avulsion chimique (pommade à l'urée, par exemple : bitonale-urée [Amycor Onychoset® 1 %]). En cas d'onychomycodystrophie totale gênante et douloureuse une avulsion unguéale chirurgicale sera proposée.

Dermatophytes : un topique local seul est recommandé quand il n'y a pas d'atteinte de la matrice : ciclopirox (Mycoster®, Onytec®, Ciclopirox Gé : vernis à ongle à 8 %) en application journalière, amorolfine (Locéryl®, Curanail®, Amorolfine Gé : vernis à ongle à 5 %) 1 à 2 fois par semaine.

En cas d'atteinte de la matrice, ou lorsque plusieurs ongles sont touchés, un traitement par voie générale est ajouté. On utilise, sauf contre-indications, la terbinafine (Lamisil®, Fungster®, Terbinafine Gé, cp à 250 mg), 250 mg/j au cours d'un repas, pendant 6 à 12 mois pour les ongles de pied (surveillance hépatique ++). Attention aux effets secondaires de la terbinafine comme les

modifications du goût, réversibles au début et imposant l'arrêt du produit, ou les éruptions cutanées. Le traitement des intertrigos associés est impératif pour éviter les rechutes.

Levures (*Candida*) : on utilise localement soit un imidazolé, soit la cyclopiroxolamine en gel ou solution, la terbinafine topique en application 4 à 6 fois par jour ou même l'amphotéricine B en solution. Les antifongiques systémiques efficaces sur le *Candida* sont le fluconazole à raison de 150 à 300 mg, 1 jour par semaine ou l'itraconazole 400 mg/j une semaine par mois durant 4 à 6 semaines. Il convient en parallèle d'agir sur les facteurs favorisants.

Moisissures : elles sont difficiles à traiter et peu d'antifongiques par voie générale sont efficaces sauf dans certains cas. Si les pathogènes incriminés sont *Aspergillus*, *Fusarium* voire *Scopulariopsis* l'itraconazole peut être proposé. Le traitement local sera souvent le seul efficace (bifonazole-urée, amorolfine, ciclopirox). Pour protéger l'ongle sain dans sa repousse, l'ongle parasité devra être éliminé régulièrement mécaniquement en périphérie par des soins de pédicure (coupe-ongle, meulage).

laboratoire expérimenté. L'identification de l'espèce est indispensable pour débiter et adapter le traitement antifongique par voie générale. Il convient de bien distinguer les 3 onychomycoses (à dermatophytes, à *Candida* et à moisissures). La prise en charge sera en effet différente selon ces 3 situations.

Schématiquement, un traitement topique local est prescrit dans les atteintes unguéales mineures ou modérées. À l'inverse, pour les atteintes multiples ou sévères avec envahissement de la matrice unguéale un antifongique systémique (*per os*) sera discuté selon l'état de santé du patient car la durée du traitement sera longue. Il faut tenir compte du renouvellement unguéal, chez les personnes âgées, (4 à 6 mois pour les ongles des mains et 12 à 18 mois pour un les ongles des orteils). Compte tenu des effets indésirables notamment avec la terbinafine, des interactions médicamenteuses, voire de l'observance par le patient, un traitement avec des topiques locaux sera plus souvent proposé.

3. Les Parasitoses

Les parasitoses cutanées humaines sont dues à :

- des protozoaires, essentiellement les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses ;
 - des helminthes en particulier les larva migrans cutanées ou larbish liées à la pénétration transcutanée de larves d'ankylostomes parasitant normalement l'animal ; la cysticercose cutanée correspondant au développement de la larve (*Cysticercus cellulosae*) de *Taenia solium* dans le tissu sous cutané ; les localisations ectopiques d'œufs de schistosomes ;
 - des arthropodes ectoparasites comme les myiases furonculeuses, la tungose, la scabiose et la démodécidose.
- En dehors de la gale et de la démodécidose, toutes les parasitoses citées ci-dessus n'ont aucune particularité chez la personne âgée. Nous n'évoquons donc, dans ce manuscrit, que ces 2 ectoparasitoses.

3.1. La scabiose ou gale

La gale humaine est une des maladies contagieuses les plus répandues dans le monde (300 millions de cas/an). Cette dermatose prurigineuse ubiquitaire due à un acarien, *Sarcoptes scabiei* var *hominis* touche des individus des 2 sexes, de tous les âges, de tous les milieux et sur tous les continents. Il s'agit de la première cause favorisant la survenue d'impétigo en zone tropicale. En France, la gale est un réel problème sanitaire. La dissémination du parasite est favorisée par la vie en collectivité et le non-respect des règles d'hygiène. Le facteur de risque de transmission est la cohabitation d'un grand nombre de personnes dans un espace restreint. De ce fait, de nombreuses épidémies ont été rapportées en établissements de santé et en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) sur le territoire métropolitain. Ainsi en 1996, une étude a estimé que plusieurs centaines d'établissements pour personnes âgées (maisons de retraite et centre de long séjour) avaient été confrontées à ce problème en une année [24]. Récemment, l'incidence de la gale, basée sur la vente de médicaments scabicides, a été estimée

en France par Bitar et al à au moins 328 cas/100 000 h/an. L'augmentation de cette incidence est de l'ordre de 10 % depuis 2002 [25]. Les épisodes de gale survenant dans les établissements de santé relèvent des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et font l'objet d'un signalement aux ARS.

Fig. 8 – Œuf et adulte femelle de *Sarcoptes scabiei*.



M E Bougnoux, Paris. CD-Rom Anofel 4 [40].

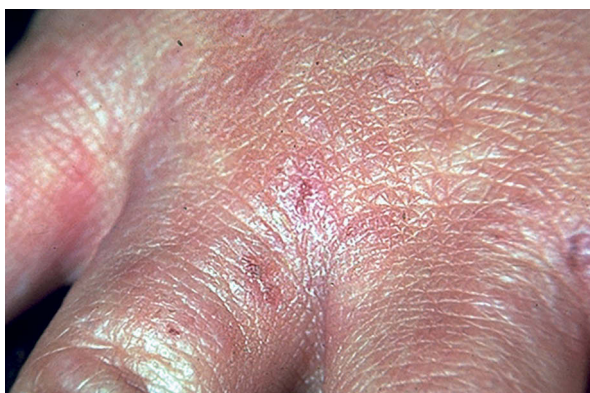
3.1.1. Épidémiologie et contexte de survenue

L'acarien se présente sous une forme globuleuse, ovale, grisâtre à tégument plissé. L'adulte mesure 200 à 350 µm et est muni de quatre paires de pattes très courtes, deux paires dirigées vers l'avant et deux vers l'arrière. Chez la femelle, les deux paires antérieures se terminent par des ventouses et les paires postérieures par des soies (figure 8).

Les sarcoptes s'accouplent sur leur hôte. Le mâle meurt après l'accouplement tandis que la femelle fécondée s'enfonce dans la peau en creusant une galerie entre la couche cornée et la couche de Malpighi. Dans ce tunnel, communément dénommé sillon, elle avance, parallèle à la surface de la peau, de 1 mm à 2 mm par jour en se nourrissant de la couche cornée et de l'exsudat de la couche de Malpighi. Les galeries creusées par les femelles entraînent une réaction œdémateuse locale, à l'origine des vésicules perlées, du prurit qui, en persistant, détermine un prurigo. Tout en progressant, elle évacue des déjections brunes et elle pond de 1 à 3 œufs par jour pendant environ 1 mois et meurt. Les œufs éclosent dans l'épiderme en 3 à 4 jours et donnent chacun une larve hexapode qui gagne la surface de la peau. Par des mues successives elle se transforme en nymphe puis en adulte mâle ou femelle en 10 à 15 jours.

Le risque de transmission, bien que faible, existe avant l'apparition du prurit. La transmission d'hôte à hôte s'effectue essentiellement lors d'un contact cutané direct « peau contre peau » ou, plus rarement, par l'intermédiaire d'objets de toilette (gants, serviettes), de vêtements (pyjamas, sous vêtements...) ou de la literie (draps, oreillers, couvertures...). La contagiosité indirecte est très faible dans les gales communes, elle est plus importante dans

Fig. 9 – Sillons et vésicules perlées interdigitales d'une gale commune.



JF Pays, Paris. CD-Rom Anofel 4 [40].

les cas de gale hyperkératosique. Il se passe environ 3 semaines depuis la ponte de l'œuf jusqu'à l'apparition d'un nouvel acarien adulte capable de pondre à son tour ou capable de passer sur un nouvel hôte. En dehors de l'hôte, le sarcopte reste infestant de 24 à 48 heures [26]. En dehors de tout contexte d'épidémie en collectivités, le nombre de cas secondaires est estimé à 1,4 à 1,9 par cas index; le ratio est aux environs de 10 en cas de gale profuse ou hyperkératosique. Il peut atteindre des valeurs plus élevées en situation de promiscuité, comme en structures hospitalières, en centres d'accueil sociaux ou en maisons de retraite [27].

La gale survient par épidémies cycliques, notamment dans les foyers de personnes âgées, les maisons de retraites, les institutions de long séjour, les centres d'accueil pour personne sans domicile fixe, les centres médico-sociaux. Des cas plus isolés peuvent survenir chez des personnes âgées vivant seules et dans des conditions sanitaires précaires. Ainsi, une étude prospective menée par le service de consultation de dermatologie de l'hôpital Saint Louis à Paris auprès de patients en situation de précarité a retrouvé que 56 % d'entre eux souffraient de gale [28]. Une enquête épidémiologique transversale a pu évaluer la prévalence de

la gale à 6,6 % dans les maisons de retraite et 14 % dans les établissements de long séjour [29]. Le fait que les établissements de long séjour soient plus touchés que les maisons de retraite peut s'expliquer par le nombre plus important de sujets dépendants et grabataires dans les premiers [24].

3.1.2. Formes Cliniques

On distingue plusieurs formes cliniques : la gale du nourrisson, la gale commune de l'adulte et du grand enfant, la gale hyperkératosique de la personne âgée ou profuse du sujet immunodéprimé [26,30]. Nous n'aborderons que ces 3 dernières.

3.1.2.1. Gale commune de l'adulte

Le diagnostic est d'abord clinique et épidémiologique. Les signes cliniques surviennent une à trois semaines après la contamination. Le délai d'incubation peut être réduit à 3 jours en cas de réinfestation. La symptomatologie est essentiellement cutanée :

Le prurit, souvent collectif ou familial, est l'élément clef du diagnostic. Il est continu, diurne et nocturne ; la nuit, il est plus intense et perturbe le sommeil. Il est tenace, incoercible et, au début, souvent localisé aux espaces interdigitaux palmaires. Il s'étend rapidement à la face interne des poignets, aux plis des coudes, aux aisselles, aux aréoles mammaires, au nombril, aux plis abdominaux, inguinaux et fessiers, à la face interne des cuisses, au fourreau de la verge : chancre scabieux. Celui-ci se présente comme un nodule de 5 à 10 mm de diamètre, de couleur rouge brun cuivré et infiltré à la palpation. Le visage, le dos, la paume des mains et la plante des pieds sont classiquement épargnés.

Le sillon scabieux, lésion sinueuse, filiforme de 5 mm à 2 cm, légèrement surélevée et se terminant par une vésicule perlée (bulle translucide minuscule de la taille d'une tête d'épingle), est pathognomonique (figure 9). Cependant, celui-ci est rarement retrouvé chez les patients aux mains propres et plus facile à reconnaître chez ceux dont le sillon a été progressivement rempli de crasse lui donnant une teinte grisâtre. Leur évolution se fait sous forme de croûtes punctiformes. L'examen, effectué avec des gants, retrouve des papules, des vésicules, ou des nodules multiples et très prurigineux plus volontiers observés sur les bourses ou les creux axillaires.

Toutefois, ces signes sont difficilement reconnaissables car ils sont souvent masqués par des lésions de grattage et des surinfections sous la forme d'impétigo. Un prélèvement cutané par effondrement du sillon avec un vaccinostyle et facilité par l'utilisation d'un dermatoscope, affirme le diagnostic.

3.1.2.2. Gale hyperkératosique

Autrefois nommée « gale norvégienne », elle touche des sujets dont les défenses sont amoindries : immunodéficicients, terrains débilisés, personnes âgées. Chez ces dernières, la gale, peu prurigineuse, passe longtemps inaperçue. Les manifestations cutanées sont beaucoup plus spectaculaires. Les parasites et les lésions prolifèrent rapidement et la peau se recouvre de formations érythrodermiques squamo-croûteuses, formant une hyperkératose d'allure farineuse ou parfois une véritable carapace blanc-jaune soufré (figure 10). Les lésions prédominent aux

Fig. 10 – Gale hyperkératosique.



Pasitologie-Mycologie – CHU, Rennes. CD-Rom Anofel 4 [40].

Fig. 11 – Gale profuse.



* V Blanc, CH Antibes. CD-Rom Anofel 4 [40].

endroits habituellement décrits lors de la gale commune mais peuvent se généraliser à toute la surface cutanée, y compris le visage, le cuir chevelu, le dos, la paume des mains et la plante des pieds. Cette forme, très contagieuse, est responsable d'épidémies dans les centres de gériatrie et les services d'hospitalisation de long séjour. Toutefois, le diagnostic peut être tardif car le prurit est initialement souvent considéré comme « sénile ». C'est parfois l'apparition de cas chez le personnel soignant qui révèle l'épidémie ! La richesse en sarcoptes des prélèvements effectués sur n'importe quelle lésion explique la grande contagiosité de cette affection.

3.1.2.3. Gale profuse

Elle est souvent la conséquence d'un diagnostic tardif voire de traitements itératifs d'une gale commune par des corticoïdes locaux (figure 11). Elle est également observée chez les immunodéprimés, et les personnes âgées souvent grabataires et vivant en collectivité. Les lésions diffuses très prurigineuses ressemblent à celles décrites ci-dessus sans l'hyperkératose. L'atteinte du dos est fréquente.

3.1.3. Diagnostic biologique

Le prélèvement, parfois orienté grâce à un dermatoscope, est effectué par une personne expérimentée, à l'aide d'un vaccinostyle, sur les lésions susceptibles de contenir des parasites : un sillon scabieux lorsqu'il existe ou, plus souvent, de petites desquamations de moins de 2 mm, non surinfectées (espaces interdigitaux, poignets, mamelons, verge). La recherche peut être complétée par un prélèvement sous les ongles (produits de grattage). Il faut racler énergiquement jusqu'à la rosée sanglante afin de déposer un maximum de cellules épithéliales directement dans la goutte de potasse sur une lame porte objet.

Les divers prélèvements sont examinés au microscope à faible grossissement ($\times 10$). Les acariens, entiers

Fig. 12 – Œufs et déjections de sarcopte vu à l'examen direct (5 X 200).



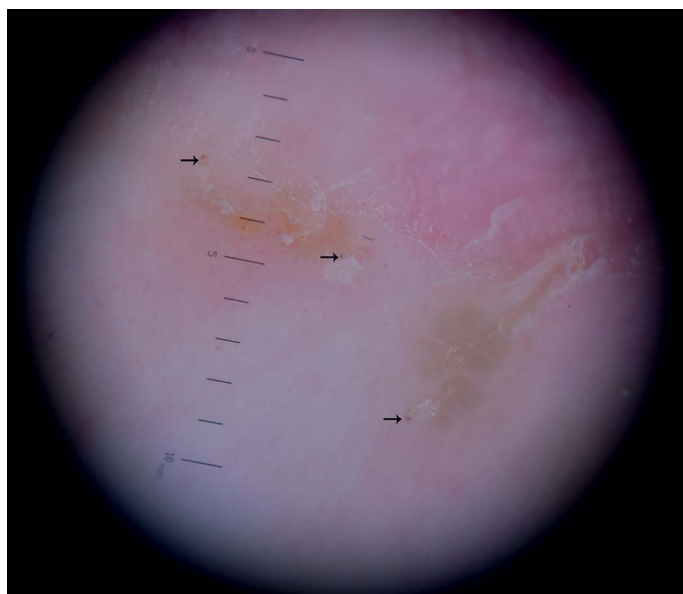
Parasitologie-Mycologie – CHU Angers.

(ou fragmentés), leurs œufs ou leurs déjections sont alors aisément repérés (figure 12). Il faut garder à l'esprit que cet examen direct manque de sensibilité (46 % dans la gale commune), même entre des mains expérimentées [31]. La spécificité est excellente.

Le dermatoscope, de bonne sensibilité (90 %), visualise le sarcopte comme une structure triangulaire sombre, donnant une image en delta plane [32] (figure 13).

La biopsie cutanée n'est pas recommandée ; elle peut néanmoins révéler le sarcopte avec un infiltrat éosinophilique du derme non spécifique.

Fig. 13 – Image en delta plane d'un sarcopte vue au dermatoscope (flèches).



Parasitologie-Mycologie – CHU, Rennes. [40].

3.1.4. Traitement

La gestion d'une situation épidémique en collectivité nécessite la mise en place rapide d'une analyse épidémiologique afin de définir et de comptabiliser les cas certains ou probables (*voir encadré 4*), tant parmi les hospitalisés ou les résidents que parmi les personnels afin de mettre en place la stratégie thérapeutique la plus adaptée [33]. Depuis le 15 février 1999 (décret 99-95), la gale est inscrite au tableau des maladies professionnelles lorsqu'un lien épidémiologique a été clairement établi [30].

Encadré 4 – Définition des cas certains et des cas probables de gale [33]

Les cas certains présentent des lésions pathognomoniques (sillons et vésicules perlées) associées à un prurit important ou un prélèvement révélant la présence de sarcoptes ou de ses œufs ou de ses fèces.

Les cas probables sont caractérisés par la présence de lésions prurigineuses hyperkératosiques et d'un contact avéré avec un cas certain de gale.

Il n'y a pas de guérison spontanée de la maladie. L'objectif est de permettre l'éradication du parasite ainsi que de la prévention de la contagion. Il est donc important, au niveau d'une collectivité de mettre en place une stratégie de prise en charge par le médecin traitant, le responsable de l'établissement et les autorités sanitaires. Le patient infesté et son entourage doivent être traités en même temps. Il convient donc de mener une enquête autour du malade pour rechercher la source de contamination et les sujets pouvant être à leur tour infestés : conjoint, famille, entourage proche, personnel soignant... Le traitement repose sur la prise en charge du patient, des sujets contacts proches (*voir encadré 5*) [34] et de l'environnement.

Le traitement de la gale commune peut faire appel à un traitement oral ou à un traitement local. Cependant, le traitement par voie orale est privilégié en raison de sa facilité d'emploi, notamment lorsqu'il y a un grand nombre de patients à traiter. Ainsi, dans une épidémie ayant touché 53 personnes âgées dans le midi de la France, un traitement répété par deux doses d'ivermectine à une semaine d'intervalle, administré aux pensionnaires et au personnel d'un établissement de moyen et long séjour a permis de guérir

Encadré 5 – Actualisation des recommandations sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale (HCSP, 2012) [34]

- 1^{er} cercle : contact prolongé avec un cas (entourage familial proche, relations sexuelles, soins de nursing...).
- 2^e cercle : personnes vivant ou travaillant dans la même collectivité.
- 3^e cercle : personnes visitant occasionnellement la collectivité et l'entourage familial des personnes fréquentant régulièrement la collectivité.

En cas de gale commune, tous les sujets contacts du 1^{er} cercle, même s'ils sont asymptomatiques, doivent être traités.

En cas de gale hyperkératosique ou profuse, les sujets contacts du 1^{er} cercle, du 2^e cercle et, le cas échéant, ceux du 3^e cercle doivent être traités.

la totalité des patients en moins de quatre semaines [35]. En cas de gale hyperkératosique, le traitement per os est recommandé, associé à un traitement local.

En cas de gale surinfectée ou eczématisée un traitement antibiotique et dermocorticoïde peut être indiqué.

3.1.4.1. Traitement local

Le traitement local repose sur l'application d'un produit antiscabieux. Actuellement, trois acaricides sont disponibles : deux pyréthrinoides de synthèse (Topiscab® et Sprégal®) et le benzoate de benzyle (Ascabiol®) à 10 % en émulsion cutanée à nouveau commercialisé. C'est ce dernier qui est plutôt recommandé en institutions. Dans tous les cas, il convient de prendre un bain ou une douche et de réaliser un séchage doux avant l'application du scabicide. L'application du produit doit éviter le visage, le cuir chevelu, les plaies, les muqueuses et les yeux. Le temps de contact varie en fonction du produit utilisé. Il est recommandé d'effectuer 2 applications à 8 jours d'intervalle pour l'Ascabiol® en émulsion. L'application se fait avec une compresse en deux couches successives à 10-15 minutes d'intervalle, et ce, sur toute la surface corporelle en insistant sur les lésions et en évitant le visage et les muqueuses. Le patient doit prendre également un bain ou une douche au bout de 24 heures. Dans les formes croûteuses ou gale hyperkératosique l'utilisation d'un kératolytique est nécessaire comme une hospitalisation en Dermatologie pour assurer un isolement efficace.

3.1.4.2. Traitement oral

Il repose sur l'ivermectine (Stromectol®), en une prise unique le matin à jeun avec de l'eau sans manger pendant les 2 heures suivantes et à la dose de 200 µg/kg. Une seconde administration 15 jours plus tard est conseillée du fait de l'inefficacité du traitement sur les œufs et les larves (durée de maturation du parasite : 15 jours) afin de permettre l'éradication de la génération suivante de sarcoptes. Cette deuxième cure accélère la guérison de façon substantielle [36].

La persistance d'un prurit dans les 8 à 15 jours après le traitement ne signifie pas obligatoirement un échec. Les causes peuvent être une irritation cutanée liée au produit scabicide, un eczéma de contact, une acarophobie ou une autre cause de prurit [37].

3.1.5. Prévention

Quel que soit le traitement antiscabieux utilisé, il est indispensable d'effectuer un traitement antiparasitaire des draps de lit, des couvertures, des taies d'oreillers, du linge de toilette, des vêtements du patient, des chaussons et, en cas de gale profuse, de sa chambre ou de son domicile en particulier les mobiliers absorbants (matelas, sommiers, fauteuils...). De nombreux échecs thérapeutiques ou de nombreuses recontaminations sont dus à une absence ou une mauvaise désinfection de l'environnement du malade [38].

Il est recommandé de couper les ongles courts pour éviter un réservoir sous-unguéal de parasites et les surinfections.

Les draps et le linge utilisés dans les 3 jours précédents doivent être lavés si possible à plus de 60 °C ou enfermés hermétiquement dans un sac plastique pendant

4 à 8 jours ou avec un scabicide de contact (A-Par®, Ront-Acaricide puissant®) pendant 24 à 48 heures [26,30]. Attention les pièces traitées ne pourront être occupées pendant 3 heures et la literie ne pourra être utilisée avant 12 heures.

Les conditions du succès de l'éradication d'une épidémie de gale dans une collectivité sont liées à la mise en place d'un traitement collectif des cas et des sujets contacts, administré au même moment, ainsi qu'à la mise en place en parallèle de mesures prophylactiques (lavage des mains, entretien des ongles, limitations des déplacements, des visites et des activités sociales...) et environnementales (voir ci-dessus). L'épidémie peut être considérée comme définitivement éradiquée en l'absence de cas à l'issue des 6 semaines qui suivent la prise du traitement scabicide [30,37].

La conduite générale à tenir face à une épidémie ou des cas groupés de gale peut s'organiser en 7 étapes, à mener, pour certaines, simultanément (voir encadré 6) [30].

Encadré 6 – Les 7 étapes de la prise en charge d'une épidémie ou de cas groupés de gale

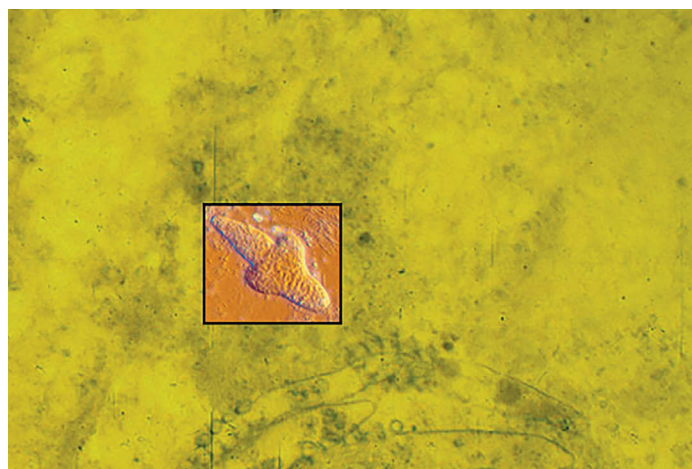
1. Signaler en interne et à l'autorité sanitaire dès l'apparition du premier cas
2. Constituer une cellule d'appui au sein de la collectivité
3. Effectuer un bilan rapide de l'épidémie (cas et sujets contacts)
4. Instaurer des mesures d'hygiène générales
5. Réaliser une information ciblée
6. Mettre en œuvre la stratégie thérapeutique (qui, quand, comment traiter)
7. Mettre en place des mesures environnementales

3.2. La démodécidose

Demodex folliculorum et *D. brevis*, petits acariens cuticoles, vermiformes, de 300 à 400 µm de long et spécifique de l'homme (figure 14), sont naturellement présents chez celui-ci au niveau du visage surtout au niveau du nez, des commissures des lèvres, des cils et des sourcils. Ils vivent dans les follicules pileux et les glandes sébacées se nourrissant de sébum (figure 15).

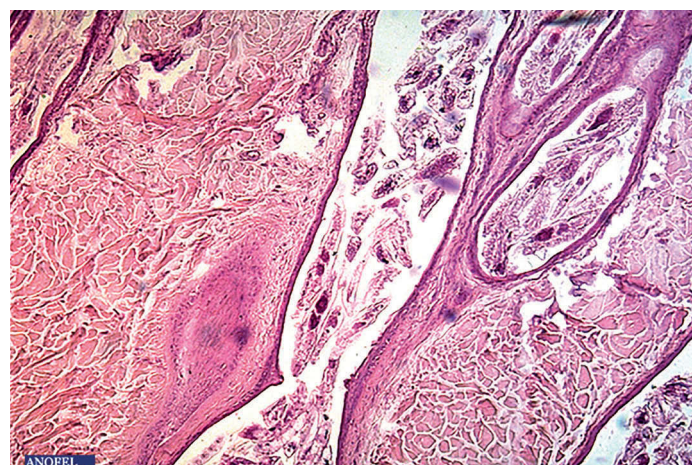
La colonisation semble être progressive au fur et à mesure de la vie aux grés des contacts interhumains. Ainsi le nouveau-né est indemne. Les enfants sont peu porteurs par contre 95 à 100 % des personnes âgées ont une peau abondamment colonisée par ces acariens. Ceci est du probablement à une certaine fragilisation du revêtement cutané chez le sujet âgé. Considérés comme non pathogènes, ces ectoparasites peuvent induire chez celui-ci des démangeaisons du visage, une multiplication des points noirs et des blépharites. Ils pourraient également avoir un rôle dans la rosacée ou couperose. Cependant la pathogénicité des démodex ne fait pas, aujourd'hui, l'objet d'un consensus [39]. Un traitement local par application d'une pommade à l'oxyde de mercure à 1 % permet de contrôler les blépharites. Pour la rosacée, un traitement oral d'ivermectine peut être utile.

Fig.14– *Demodex folliculorum* adultes et son oeuf caractéristique



Parasitologie-Mycologie – CHU, Rennes. CD-Rom Anofel 4 [40].

Fig.15– *Demodex* sp en coupe dans des follicules pilosébacés.



Parasitologie-Mycologie – CHU, Rennes. CD-Rom Anofel 4 [40].

4. Conclusion

Le vieillissement de la peau favorise les problèmes dermatologiques chez les personnes âgées. Certains champignons et ectoparasites vont profiter des modifications des structures de la peau (tissu conjonctif, collagène, fibres élastiques) pour s'y développer. Ainsi le sujet âgé pourra développer des candidoses oropharyngées plus particulièrement un muguet ou une stomatite favorisée par le port d'une prothèse dentaire mais également les intertrigos des plis. L'épaississement des ongles, en particulier des pieds, favorise aussi les atteintes mycosiques. L'onychomycose est courante, plus d'une personne sur 2 d'un âge supérieur à 70 ans en est atteinte. Elle est provoquée par différents champignons microscopiques (levures, dermatophytes, pseudo dermatophytes, moisissures). Un traitement antifongique est nécessaire pour

obtenir la guérison mais l'éradication totale d'une onychomycose est souvent difficile et les récurrences sont fréquentes. Si la gale demeure une affection bénigne, elle se caractérise aussi par une forte contagiosité, surtout en cas de gale hyperkératosique. Cela peut être à l'origine d'épidémies difficiles à maîtriser notamment dans les collectivités et les institutions recevant des personnes

âgées. La prise en charge de ces épisodes nécessite des mesures à la fois énergiques et rigoureuses. Elles doivent être rapidement mises en place pour enrayer efficacement l'épidémie.

Liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Afssaps juin 2005.
- [2] Séguier S, Bodineau A, Giacobbi A, et al. Pathologies bucco-dentaires du sujet âgé: répercussions sur la nutrition et la qualité de vie. Commission de santé publique. Rapport 2009. www.academiedentaire.fr.
- [3] Laurent M, Gogly B, Tahmasebi F, et al. Les candidoses oropharyngées des personnes âgées. Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil 2011; 9(1):21-8.
- [4] Shay K, Truhlar MR, Renner RP. Oropharyngeal candidosis in the older patient. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 863-70.
- [5] -Fanello S, Bouchara JP, Sauteron M, et al., Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. J Med Microbiol 2006; 55: 223-8.
- [6] Rothan-Tondeur M, Lancien E, Palleport T, et al., Prevalence of oropharyngeal candidiasis in geriatric patients. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 1741-2.
- [7] Paillaud E, Merlier I, Dupeyron C, et al. Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalized patients. Br J Nutr 2004; 92: 861-7.
- [8] de Gentile L, Bouchara JP, Le Clec'h C, et al., Prevalence of *Candida* *ciferrii* in elderly patients with trophic disorders of the legs. Mycopathologia 1995; 131:99-102.
- [9] Chabasse D, Robert R, Marot A, et al. Aspects clinique des candidoses. Chapitre 4, p 105-20 in «*Candida* pathogènes» Monographie de Microbiologie Tec et Doc Édition, 2006.
- [10] Foureur N, Vanzo B, Meaume S, et al. Prospective aetiological study of diaper dermatitis in the elderly. Brit J Dermatol. 2006; 155:941-6.
- [11] Chabasse D. Peut-on chiffrer la fréquence des onychomycoses? Ann Dermatol Venerol 2003; 130 :1222-30.
- [12] Guibart F, Baran R, Duhard E, et al. Épidémiologie et prise en charge des onychopathies a priori mycosique en médecine générale. J Mycol Med 2009; 19: 185-90
- [13] Piérard GE. Onychomycosis and other superficial fungal infection in the elderly: a pan European survey. Dermatology 2001; 202: 220-4.
- [14] Farhi D, Savary J, Pansart S, et al. Etude prospective des onychomycoses des pieds en France: prévalence, aspects cliniques, impact et prise en charge en médecine générale. J Mycol Med 2011; 21:266-72.
- [15] Chabasse D. Épidémiologie et étiologie des onychomycoses. In: Baran R et Piérard GE, editors. Onychomycoses. Paris: Abrégés Masson; 2004. p. 1-35.
- [16] Baran R, Mc Looze M, Hay R. Could proximal white subungual onychomycosis be a complication of systemic spread? The lessons to be learned from maladie dermatophytique and other deep infection. Br J Dermatol 2005; 153:1023-5.
- [17] Chabasse D, Pihet M, Les onychomycoses à moisissures. J Mycol Med 2014; 24: 261-8.
- [18] Baran R, Diagnostic clinique des onychomycoses. In: Baran R et Piérard GE, editors; Onychomycoses. Paris: Abrégés Masson; 2004. p. 37-77.
- [19] Baran R, Hay R-J. Nouvelle classification clinique des onychomycoses. J. Mycol. Med 2014 ; 24:247-260.
- [20] Chabasse D, Contet-Audonnet N, Bouchara JP, et al. Moisissures, Dermatophytes et Levures. Du prélèvement au Diagnostic. Bio Méricue Éducatons, juin 2008, 190 p.
- [21] Chabasse D, Pihet M, Méthode de diagnostic d'une onychomycose. J Mycol Med 2014; 24 :269-78.
- [22] Groupe de travail de la Société Française de Dermatologie, Recommandations pour la pratique clinique. Onychomycoses: modalités de diagnostic et de prise en charge. Ann Dermatol Venerol 2007; 134:5S7-16.
- [23] Feuilhade de Chauvin M, Traitement des Onychomycoses. J Mycol Med 2014; 24 :296-302.
- [24] Ancelle T, Ancelle Park R, Antoine D, et al, La gale dans les établissements pour personnes âgées en France en 1996. Bull Epidémiol Hebd 1997; 7:27-9.
- [25] Bitar D, Thiolet JM, Haeghebaert S, et al, La gale en France entre 1999 et 2010: augmentation de l'incidence et implication en santé publique. Ann Dermatol Venerol 2012; 139 :428-34.
- [26] ANOFEL – Gale ou scabiose in Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, 5^e édition, Elsevier Masson, Paris 2016; p 253-260.
- [27] Church RE, Knowlton J, Scabies in Sheffield: a family infestation. Br Med 1978; 1:761-63.
- [28] Afri C, Dehen B, Bennassia E, et al. Consultation dermatologique en situation de précarité/étude prospective médicale et sociale à l'hôpital Saint Louis à Paris. Ann Dermatol Venerol 1999; 126:682-6.
- [29] Ménard A, Caumes E, Gale in Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères. Guide Médi/bio, Elsevier 2003; p 3-12.
- [30] Castor C, Bernadou I, Épidémie de gale communautaire. Guide d'investigation et d'aide à la gestion. Saint-Maurice (France): Institut de veille sanitaire, 2008, 48 p. Disponible sur www.invs.santé.fr.
- [31] CClin Sud Ouest. Recommandations concernant la gestion de la gale dans les établissements de soins médico – sociaux, 2004, 56 p.
- [32] Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, et al. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. J Am Acad dermatol 2007; 56:53-62.
- [33] de Gentile L, Carsuzaa F. Scabiose et piqûres d'arthropodes. EMC-Maladies infectieuses 2012 8-550-A-10.
- [34] www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Actualisation_Avis_HCSP_recommandations_gale_nov_2012_.pdf
- [35] Marty P, Gari-Toussaint M, Le Fichoux Y, et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. Ann Trop Med Parasitol 1994; 88: 453.
- [36] Closidow O, Scabies N Engl J Med 2006; 354:1718-27.
- [37] CSHPF 2003a. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladie transmissible relatif à la conduite à tenir devant un cas de gale du 27 juin 2003. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées. www.sante-sport.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_270603.gale.pdf
- [38] Ancelle T, Morice J, Tourte Schaefer C, Investigation d'une épidémie de gale dans un centre de long et moyen séjour pour personne âgées de la région parisienne, 1995-1996. Bull Epidémiol Hebd 1997; 6:23-25.
- [39] Gantier C, Botterel F, Bourée P, Le démodex, commensal ou pathogène. Rev Franc Labo 2001; 329 :23-5.
- [40] CDRom ANOFEL 4, silk informatique, Angers 2012.

QCM Évaluez-vous !

*Ceci est un questionnaire à choix multiples.
Par conséquent, il est possible que certaines questions
puissent bénéficier de plusieurs réponses possibles.
Dans ce cas, il s'agit de les cocher toutes.*

1 Parmi les propositions suivantes concernant les étiologies les plus fréquentes d'une anémie chez le patient âgé, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- ☐ A. Anémies carenciales
- ☐ B. Bronchopneumopathie chronique obstructive
- ☐ C. Anémies liées aux pathologies chroniques
- ☐ D. Maladie d'Alzheimer

2 Parmi les propositions suivantes concernant le sujet âgé, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- ☐ A. L'anémie est définie par un seuil d'hémoglobine inférieur à 12 G/dL chez l'homme comme chez la femme
- ☐ B. La thrombopénie est définie par un seuil de plaquettes inférieur à 150 G/L
- ☐ C. Les sujets âgés de plus de 70 ans ont physiologiquement un taux de polynucléaires inférieur à 1,5 G/L
- ☐ D. La principale cause de lymphopénie chez le sujet âgé de plus de 80 ans placé en institution est la dénutrition

3 Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- ☐ A. Une pancytopenie peut être observée en cas de déficit profond en vitamine B12
- ☐ B. Les néoplasies peuvent être une cause de déficit en vitamine B9
- ☐ C. Un taux de réticulocytes de 100 G/L peut évoquer une anémie régénérative chez le sujet âgé
- ☐ D. Une confusion peut être le signe clinique révélateur d'une anémie chez le sujet âgé

4 Parmi les marqueurs biologiques suivants utilisés dans l'exploration d'un trouble de l'hydratation, citez celui qui vous semble le plus pertinent chez le sujet âgé :

- ☐ A. Osmolalité plasmatique
- ☐ B. Hémoglobine (sang total)
- ☐ C. Protidémie
- ☐ D. Natrémie
- ☐ E. Hématocrite

5 Citez les bonnes réponses concernant les paramètres de la fonction rénale en gériatrie :

- ☐ A. La créatininémie est indépendante de la masse musculaire
- ☐ B. L'urée plasmatique est dépendante de l'état nutritionnel
- ☐ C. La clairance de la créatinine calculée selon la formule de Gault et Cockcroft est sous-estimée
- ☐ D. La formule du MDRD surestime le débit de filtration glomérulaire (DFG)
- ☐ E. La cystatine C plasmatique n'est pas influencée par la dénutrition protéino-énergétique

6 Au cours du vieillissement physiologique, citez les hormones dont la concentration plasmatique augmente :

- ☐ A. Cortisol
- ☐ B. T4L
- ☐ C. TSH
- ☐ D. DHEA
- ☐ E. GH

7 Chez le sujet âgé on observe :

- ☐ A. Une hypertrophie du thymus
- ☐ B. Un biais de développement vers la lignée myéloïde
- ☐ C. Une diminution des lymphocytes T CD8+CD28-
- ☐ D. Une diminution de la phagocytose des polynucléaires neutrophiles
- ☐ E. Une augmentation de la population des cellules NK CD56dimCD57+

8 Chez le sujet âgé on observe :

- ☐ A. Une diminution des lymphocytes naïfs
- ☐ B. Une diminution des lymphocytes mémoire
- ☐ C. Une augmentation des lymphocytes B2
- ☐ D. Un état pro-inflammatoire chronique
- ☐ E. Une diminution de la population des monocytes CD16+

9

Que faites-vous chez une femme de 78 ans sans facteurs de risques particuliers ni signes cliniques en lien avec une infection urinaire mis à part une désorientation apparue depuis 2 jours dont l'ECBU est le suivant?

10^6 CFU /ml

10^4 polynucléaires/ml

Présence de 10^6 *E coli*

Présence de 10^5 Enterocoque

- ☐ A. Vous contrôlez l'ECBU
- ☐ B. Vous faites 1 antibiogramme sur le *E coli*
- ☐ C. Vous faites un antibiogramme sur les deux germes et vous conseillez de traiter
- ☐ D. Vous faites juste une identification des bactéries

10

10 - Dans le diagnostic de la pneumopathie chez la personne âgée qui arrive aux urgences quels sont les deux examens les plus rentables pour le diagnostic?

- ☐ A. Expectoration
- ☐ B. L'hémoculture
- ☐ C. La CRP
- ☐ D. L'antigénémie urinaire
- ☐ E. La radio pulmonaire

11

Quelle est parmi ces bactéries la BHRé?

- ☐ A. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline SARM
- ☐ B. Enterobactéries productrices de carbapénémases EPC
- ☐ C. Enterobactérie BLSE
- ☐ D. *Pseudomonas aeruginosa*
- ☐ E. *Streptococcus pneumoniae*

12

L'agent de la gale humaine, *Sarcoptes scabiei*, est:

- ☐ A. Un acarien
- ☐ B. Strictement humain
- ☐ C. Seules les adultes femelles creusent le sillon cutané
- ☐ D. L'une de ses manifestations cliniques est la gale hyperkératosique
- ☐ E. Les seules localisations chez l'adulte sont les espaces interdigitaux des mains

13

Parmi les propositions suivantes la ou lesquelles se rapporte(nt) à la gale:

- ☐ A. L'agent est un Demodex
- ☐ B. Le prurit est intense
- ☐ C. Sillon cutané et vésicule perlée sont les caractéristiques cliniques
- ☐ D. La localisation interdigitale est fréquente
- ☐ E. La maladie est contagieuse

14

Le diagnostic d'une lésion de la peau glabre évoquant une dermatophytie:

- ☐ A. Nécessite un prélèvement mycologique de la lésion
- ☐ B. Repose sur la sérologie
- ☐ C. Doit se faire à distance de tout traitement antifongique
- ☐ D. Repose sur la clinique uniquement
- ☐ E. Nécessite le plus souvent une biopsie
- ☐ F. La cytokine des muqueuses est le TGF- β , elle favorise des réponses tolérogènes et la synthèse d'IgA

15

Les dermatophytoses sont:

- ☐ A. Des mycoses de la peau et des phanères
- ☐ B. Des mycoses rares chez l'homme
- ☐ C. Dues à des levures
- ☐ D. Sont des mycoses toujours anthropophiles
- ☐ E. Sont cosmopolite

16

Les onyxis fongiques:

- ☐ A. Sont tous dus à des dermatophytes
- ☐ B. Peuvent s'accompagner de périonyxis en cas d'infection par des levures
- ☐ C. Sont plus fréquents au niveau des pieds
- ☐ D. Guérissent spontanément
- ☐ E. Sont fréquentes chez les personnes âgées

17

Le traitement des onyxis dermatophytiques repose sur:

- ☐ A. un traitement local par un antifongique
- ☐ B. la prise de griséofulvine *per os*
- ☐ C. la prise d'amphotéricine B en suspension buvable
- ☐ D. la prise d'un triazolé *per os*
- ☐ E. la prise orale de terbinafine

18

Quelles sont les propositions vraies concernant *Candida albicans*?

- ☐ A. C'est une levure qui vit habituellement en commensale dans le tube digestif
- ☐ B. De toutes les espèces appartenant au genre *Candida* c'est la plus fréquente chez l'homme
- ☐ C. Elle est responsable de lésions cutanéomuqueuses
- ☐ D. Une confirmation biologique est nécessaire pour affirmer son implication
- ☐ E. Elle est classiquement résistante au fluconazole

RÉPONSES AUX QUESTIONS

Voir en première page de la rubrique
Entreprise Labo, page 93

Ankylostomose : anémie tropicale ou conséquence de la ruée vers l'or

Patrice Bourée^{a,b}, Aude Labaudinière^b, Leonardo Montenegro Dos Santos^b

1. Introduction

L'ankylostomose est une affection très fréquente en pays tropical, atteignant, 280 millions de personnes en Asie, 120 millions en Afrique et 30 millions en Amérique latine [1]. Elle est responsable de troubles digestifs variés et, au long cours, d'une anémie, comme l'illustre l'observation suivante. L'ankylostomose a d'ailleurs été décrite par A. Dubini en 1838 à l'autopsie d'une paysanne, puis retrouvé en 1880 par les médecins italiens qui avaient constaté que les ouvriers travaillant au percement du tunnel St Gothard (*figure 1*) étaient pâles et épuisés et avaient « le sang qui se transformait en eau ».

Figure 1 – Ouvriers travaillant au percement du tunnel du St Gothard.



L'Univers Illustré, mars 1880.

2. Cas clinique

M. Raimundo F, 45 ans, 50 kg, orpailleur brésilien en forêt guyanaise depuis environ 4 ans, vient consulter pour douleurs abdominales et diarrhées persistantes depuis une quinzaine de jours. Il est un peu essoufflé,

a Laboratoire de parasitologie

hôpital Cochin,
27 rue du Fbg St Jacques
75014 Paris

b Centre de santé de Maripasoula,
97 Guyane

Correspondance

patrice.bouree@aphp.fr

article reçu le 4 avril 2016, accepté le 15 avril 2016

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 2 – Œuf de type ankylostome.



anorexique et a maigri de 5 kg. En dehors d'une appendicite dans l'enfance, et de quelques crises de paludisme (non vérifiées et traitées sur place), il n'a pas d'antécédent médico-chirurgical notable. Une coproculture effectuée dans un pays voisin a été négative. L'examen clinique retrouve un abdomen sensible dans son ensemble. Sur le bilan biologique, on remarque une anémie : hématies : $3,50 \times 10^6/\text{mm}^3$; hémoglobine : 8,5 g/100 ml ; hématocrite : 28 %, VGM : $75\mu\text{g}^3$ avec 5 800 leucocytes/ mm^3 , dont : 2 640 polynucléaires. neutrophiles/ mm^3 et 730 polynucléaires. éosinophiles/ mm^3 . Étant donné les moyens très limités de la biologie sur place, il n'a pas été possible de doser le fer sérique. Un examen parasitologique des selles (limité à l'examen direct pour des raisons techniques) met en évidence d'assez nombreux œufs de type ankylostomes (*figure 2*). Après un traitement par albendazole (400 mg en une fois), les troubles cliniques ont régressé en quelques jours et l'hémogramme, refait deux mois après, est redevenu normal. Mais, il n'y a pas eu de suivi, car, comme toujours, ces patients (brésiliens illégaux en territoire français) ne reviennent jamais en consultation sauf en cas d'urgence.

3. Discussion

L'ankylostomose est due à deux espèces de nématodes, *Ancylostoma duodenale* en zones subtropicales et tempérées chaudes et *Necator americanus* en régions tropicales

Figure 3 – Répartition géographique des ankylostomes

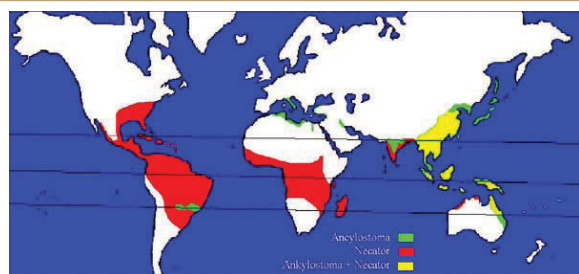
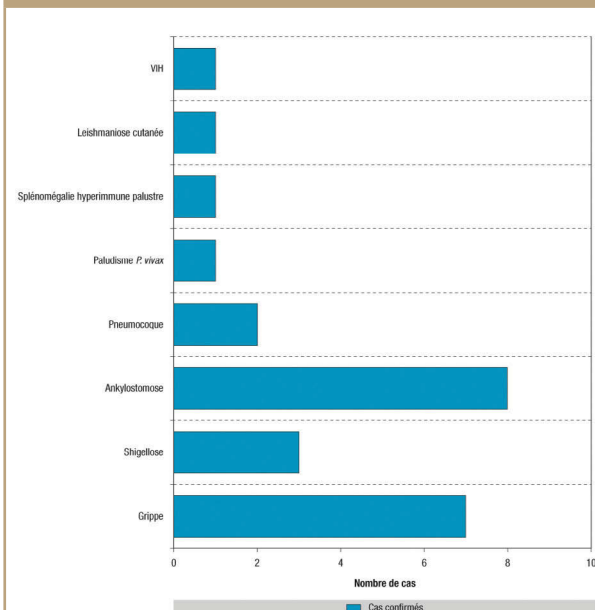


Figure 4 – Travail des orpailleurs dans la boue tropicale.



Figure 5 – Principales affections rencontrées chez les orpailleurs.



in 6, avec l'aimable autorisation des auteurs.

(figure 3), qui atteignent chaque année plusieurs millions de personnes, dont 65 000 en meurent. Ces deux espèces sont retrouvées en Guyane, avec une prévalence de 12 % avec souvent un polyparasitisme associé (ascaris, trichocéphale) [2]. Dans d'autres pays d'Amérique du sud, comme le Pérou, la prévalence de l'ankylostomose est de 19 % [3]. En Inde, la prévalence de l'ankylostomose dans les bidons-villes est de 18 % chez les enfants et de 28 % chez les adultes [4]. En Afrique subsaharienne, la prévalence moyenne de l'ankylostomose est de 16,5 % [5]. L'homme se contamine par voie transcutanée, en marchant pieds nus dans un terrain boueux, travail quotidien des orpailleurs, qui sont immergés continuellement à mi-cuisse dans l'eau boueuse des fleuves de la forêt tropicale pour en extraire les petits grains d'or (figure 4). Du fait des conditions déplorables d'hygiène de ces « garimpéros clandestins », les excréments sont disséminés dans la nature et contaminent l'environnement. Aussi, l'ankylostomose est-elle une des affections les plus fréquemment rencontrées chez les orpailleurs (figure 5) [6].

4. Un ver hématophage

Ces nématodes, spécifiquement humains et mesurant de 8 à 15 mm (figure 6), sont situés dans le duodénum, où ils abrasent la muqueuse (figure 7) avec les crochets de la cavité buccale (figure 8), se nourrissant quotidiennement de 0,02 ml de sang pour *Necator americanus* et de 0,2 ml pour *Ancylostoma duodenale* ce qui, au long cours, peut entraîner une anémie microcytaire [7]. L'ankylostomose, bien supportée en début d'infestation, se manifeste avec l'augmentation de la charge parasitaire et donc de la spoliation sanguine, par des troubles cutanés lors de la pénétration transcutanée (rare chez le sujet vivant en zone tropicale), puis digestifs (épigastralgies, nausées, vomissements) et sanguins (anémie microcytaire avec dyspnée d'effort, tachycardie, hypotension artérielle) [8]. Ces troubles sont aggravés par le mauvais état sanitaire des orpailleurs clandestins qui vivent et travaillent dans des conditions très rudimentaires (chaleur et humidité constantes). De plus, étant en grande majorité clandestins, ils retardent au maximum la consultation. Par ailleurs, des études auraient montré que ces parasites pourraient induire une certaine immunité contre les allergies et l'asthme [9].

Figure 6 – Ankylostomes adultes..



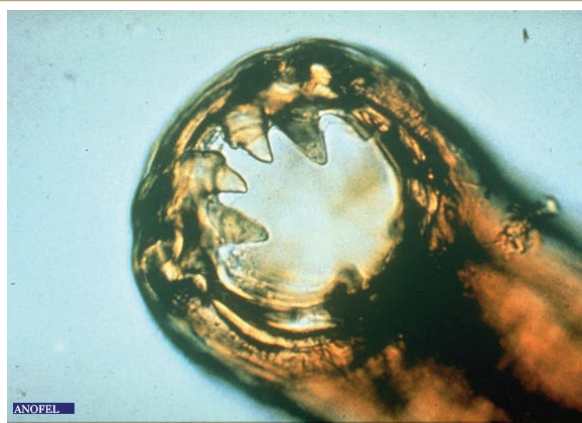
CD Anofel, CHU Nantes.

Figure 7 –Ankylostomes en « flagrant délit » de brouter la muqueuse duodénale.



CD Anofel. JF Pays.

Figure 8 –Crochets buccaux d' *Ancylostoma duodenal*.



CD Anofel, CHU- Poitiers.

Le diagnostic peut donc être suspecté dans ce contexte épidémiologique, chez un sujet asthénique ayant une anémie microcytaire hypochrome et une hyperéosinophilie. Il est confirmé par l'examen parasitologique des selles qui permet de mettre en évidence les œufs caractéristiques [10].

5. Un traitement simple

Il y a une vingtaine d'années, il était important de différencier les deux espèces, car le traitement était différent selon l'espèce et de plus mal toléré. Actuellement, ces produits ont été avantageusement remplacés par les dérivés imidazolés (flubendazole, albendazole), efficaces, en cure courte et bien toléré, chez l'adulte et l'enfant et utilisé dans les campagnes de traitement de masse [11]. Les transfusions de sang sont réservées aux anémies très sévères, car habituellement, après la prise d'imidazolés et donc l'arrêt des ponctions sanguines par les parasites, l'anémie régresse spontanément.

Le développement de l'hygiène et la construction des latrines ont considérablement contribué à abaisser la prévalence de l'ankylostomose, comme au Guyana [12] associé à des traitements de masse [13]. La prophylaxie, consistant à éviter de marcher pieds nus en terrain boueux est parfois difficile à faire admettre aux touristes mais est un peu illusoire pour les populations autochtones [14] et impossible à faire respecter pour les « garimpeiros », ou orpailleurs clandestins, qui sont toute la journée dans l'eau boueuse des fleuves. Des études sur une éventuelle vaccination sont en cours [15].

De ce fait, en zone tropicale, ou au retour d'un séjour dans ces régions, devant une personne consultant pour des troubles digestifs, une asthénie inhabituelle ou une pâleur, faut-il toujours penser à l'ankylostomose et demander les examens complémentaires nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Conflits d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Hotez PJ, Beaumier CM, Gillespie PM et al. Advancing a vaccine to prevent hookworms disease and anemia. Vaccine 2016; mars 31;pii:S0264-410X, doi vavvine 2016 03-078
- [2] Chaumartin FI, Scholte RG, Guimaraes LH et al. Soil-transmitted helminth infection in South America : a systematic review and geostatistical meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013 ; 13(6): 507-18
- [3] Cabada MM, Lopez M, Arque E, Clinton White A. Prevalence of soil-transmitted helminths after mass albendazole administration in an indigenous community of the Manu jungle in Peru. Pathog Glob Health, 2014 ; 108(4):200-5.
- [4] Indira R, Viveka Vardhani V. Prevalence of ancylostomiasis in people living in slum area, Philhousepet of Elure, West Godavari District (Andhra Pradesh). J Parasit Dis. 2013 ; 37 (1): 29-34
- [5] Karagiannis-Voules DA, Biedermann P, Ekpo UF et al. Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015;15(1):74-84
- [6] Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A et coll. Epidémies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guyane française) en 2013 ; quelles leçons pour l'accès aux soins et à la prévention ? Bull Epidemiol Hebd 2015 ; 11- 12 : 181-9
- [7] Anofel. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Ed Masson ; 20.13
- [8] Richard-Lenoble D, Carme B, Gentilini M. Nématodoses intestinales, in Gentilini M, Médecine Tropicale, ed Lavoisier 2012, 302-30
- [9] Bungiro R, Cappello M., Twenty-first century progress toward the global control of human hookworm infection. Curr Infect Dis Rep 2011; 13: 210-7
- [10] Bourée P, Dumazedier D. Ankylostomose. Rev Prat Med Gen 2013 ; 27: 604-5
- [11] Boia MN, Carvalho-Costa FA, Sodre FC et al. Mass treatment for intestinal helminthiasis control in an Amazonian endemic in Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006; 48 (4): 189-95
- [12] Tikasingh ES, Chadee DD, Rawlins SC. The control of hookworm disease in Commonwealth Caribbean countries. Acta Trop 2011;120(1-2):24-30
- [13] Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human hookworm infection in the 21st century. Adv Parasitol 2004;58:197-288
- [14] Bird C, Ame S, Albonico M, Bickle Q. Do shoes reduce hookworm infection in school-aged children on Pemba Island, Zanzibar ? A pragmatic trial. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014; 108(5):297-304
- [15] Pearson MS, Jariwala AR, Abbenante G, Plieskatt J, Wilson D, Bottazzi ME et al. New tools for NTD vaccines. A case study of quality control assays for product development of the human hookworm vaccine NA-apr-1M74. Hum Vaccin Immunother 2015; 11(5):1251-7

DESRIPTIF

Le 9 décembre, une patiente de 20 ans à 23 SA, se présente en consultation de gynécologie obstétrique, pour fièvre. Le bilan biochimique révèle une cytolysé hépatique avec ASAT = 236U/L ALAT = 158U/L.

La numération est la suivante :

GB	13,4 G/L
GR	3,07 T/L
Hémoglobine	10,1 g/dL
Plaquettes	105 G/L
Polynucléaires neutrophiles	7,77 G/L
Polynucléaires éosinophiles	0,00 G/L
Polynucléaires basophiles	0,00 G/L
Lymphocytes	4,69 G/L
Monocytes	0,94 G/L
Frottis quelques lymphocytes hyperbasophiles	

QUESTIONS

RÉPONSES AU VERSO



1. Quels sont les examens microbiologiques à réaliser ?

Les sérologies révèlent :

IgG anti-VCA Positive 202
LIAISON®XL murex VCA IgG (DiaSorin)
Négatif : < 20
Positif : ≥ 20

IgG anti-CMV Positive 76.3
LIAISON®XL murex CMV IgG (DiaSorin)
Négatif : < 12
Zone Grise : 12 à 13
Positif : ≥ 14

IgG anti-EBNA Positive 333
LIAISON®XL murex VCA IgM (DiaSorin)
Négatif : < 5
Zone Grise : 5 à 19
Positif : ≥ 20

IgM anti-CMV Positive 100
LIAISON®XL murex CMV IgM (DiaSorin)
Négatif : 18
Zone Grise : 18 à 21
Positif : ≥ 22

2. Comment interpréter ses résultats, quelles analyses complémentaires proposez-vous ?

Une sérologie Herpes a été réalisée en parallèle, les résultats sont les suivants :

IgG anti-HSV 1+2 Négative < 0.500
LIAISON®XL murex HSV-1/2 IgG (DiaSorin)
Négatif : < 0.9
Zone Grise : 0.9 à 1.09
Positif : ≥ 1.1

IgM anti-HSV 1+2 Positive 3.26
LIAISON®XL murex HSV-1/2 IgM (DiaSorin)
Négatif : < 0.9
Zone Grise : 0.9 à 1.09
Positif : ≥ 1.1

3. Que pensez-vous de ses résultats ?

4. Le pourcentage d'avidité CMV IgG Avidity II Vidas, BioMerieux® est de 31,8 % (seuil avidité faible < 40 %) comment interpréter ses résultats ? Quelle est la prise en charge de la patiente ?

La patiente accouche le 23 mars, le bébé est bien portant et pèse 3,8 kg.

5. Quelles analyses doivent être réalisées ?

a Laboratoire de microbiologie

Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Correspondance

camilleboussioux@gmail.com

Camille Boussioux^a

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

RÉPONSES

- R1** Chez une femme enceinte présentant une fièvre, il est recommandé de réaliser un ECBU et un prélèvement vaginal. Des hémocultures à la recherche de listériose peuvent également être réalisées. Si le statut sérologique des virus VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, parvovirus B19, rubéole et de la toxoplasmose n'est pas connu, il est recommandé de les réaliser [1]. La cytolysé hépatique et les lymphocytes hyperbasophiles sont ici en faveur d'un syndrome mononucléosique (primo infection EBV, CMV, toxoplasmose, VIH).
- R2** Profil sérologique compatible
a. avec une infection ancienne par l'EBV. Rappelons que la séroprévalence mondiale de l'EBV est de 95 %.
b. avec une infection récente par le CMV ou une réaction croisée des IgM anti-CMV. En situation de grossesse, il est nécessaire de dater l'infection (interrogatoire, recherche contagion) en mesurant l'avidité des IgG. Un prélèvement de contrôle 3 semaines après le premier sera nécessaire pour conclure. Il est possible aussi de chercher un sérum antérieur afin de mettre en évidence une séroconversion.
- R3** Présence d'IgM anti-HSV isolée, compatible avec une infection récente ou une stimulation polyclonale. Une sérologie de contrôle à distance doit être réalisée. Dans le contexte actuel de primo-infection à CMV, la deuxième hypothèse semble plus probable.
- R4** La mesure d'avidité des IgG anti-CMV permet de différencier une primo-infection récente d'une infection ancienne (on mesure la dissociation de la liaison antigène anticorps en condition dénaturante, présence d'urée). Une avidité faible, est compatible avec une primo infection datant de moins de 3 mois. Ces résultats seront à contrôler sur un second prélèvement dans 2 semaines. Une surveillance échographique mensuelle doit être réalisée, ainsi qu'une amniocentèse pour la recherche du virus par culture et PCR, si nécessaire. Attention la présence du virus dans le liquide amniotique peut être négative avant 21-22 SA ou moins de 6-8 semaines après la séroconversion.
- R5** La présence de CMV dans les urines dans les dix premiers jours de vie signe une infection *in utero* (au-delà il peut s'agir d'une infection périnatale). Une recherche virale peut également être effectuée sur la salive ou sur papier buvard utilisé pour le test de Guthrie.

Pour en savoir plus

- Le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'est pas justifié, les critères OMS n'étant pas tous remplis (absence de traitement, données épidémiologiques incomplètes, performance des tests sérologiques variable, difficulté d'établir le pronostic, prise en charge non consensuelle, conséquences négatives du dépistage (anxiété, fausses couches iatrogènes liées à l'amniocentèse, IMG) prédominant sur les risques de déficit ou de séquelles graves [2].
- Les sérologies obligatoires avant 10 SA, sont la toxoplasmose, la rubéole et la syphilis [3].
- Il n'y a pas de test de référence permettant d'affirmer que la primo-infection a eu lieu ou non dans les 3 mois précédents, ce qui impacte la définition des seuils d'interprétation. La corrélation des résultats d'indice d'avidité et l'interprétation des valeurs entre les trousses IgG avidité Vidas BioMérieux et Liaison Diasorin (qui sont les 2 plus employées en France) n'est que modérément satisfaisante. Il est donc souhaitable lorsqu'une infection est suspectée et que l'indice est intermédiaire ou proche des seuils, que le teste de mesure d'avidité soit contrôlé et interprété par un laboratoire spécialisé pour éviter les erreurs diagnostiques [4].

Références

- [1] Girard B, Dreyfus M, Fièvre et grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Volume 37, numéro S1, page 41-48, mars 2008
- [2] ANAES : Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. 2004
- [3] HAS: Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées. Mai 2007
- [4] HAS: Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. 2015
CNR des Cytomégalovirus. RAPPORT 2011/2012 sur l'infection congénitale à CMV

93

Cette nouvelle responsabilité subie par l'entreprise induit des investissements supplémentaires (temps des collaborateurs dédiés à cette mission, logiciels spécifiques ou adaptation des logiciels « paye » actuels); des phases de test chronophages seront par ailleurs nécessaires.

Tous ces investissements devraient donc être pris en charge par l'État, les entreprises n'ayant pas vocation à endosser gratuitement le costume du percepteur, ou *a minima* une contrepartie financière devrait leur être attribuée. Quoi qu'il en soit l'entreprise appliquera cette nouvelle obligation, au détriment d'autres investissements, en particuliers dans les petites entreprises peu outillées pour y faire face.

De nombreuses situations problématiques

Si le net à payer du salarié diminue du fait de l'augmentation du taux de prélèvement à la source en raison de ses revenus globaux, cela peut poser des problèmes de gestion du personnel: en effet l'employeur n'en est pas responsable, et pourtant, le salarié aura l'impression d'être perdant.

De plus, certains salariés pourraient se tourner vers l'entreprise pour demander une prime, une augmentation. Inversement, si le prélèvement à la source baisse du fait d'un changement de situation du salarié (baisse des revenus globaux de son foyer, mariage, naissance...), l'employeur devra en principe en faire abstraction au niveau de ses décisions d'octroi de primes ou d'augmentations.

Par ailleurs il faudrait que le législateur précise qui est prioritaire, entre l'impôt sur le revenu et d'éventuelles saisies sur rémunération. Le texte actuel envisage de permettre au salarié de modifier périodiquement le taux de prélèvement selon l'évolution de sa situation. En pratique, l'employeur va donc devoir modifier les paramétrages... à sa charge?

Comment procéderont les entreprises pour les entrées et sorties en cours de mois (application d'un même taux?), pour les versements de sommes qui peuvent être exonérées d'impôt sur le revenu (certaines indemnités de rupture)? L'employeur devra ventiler les sommes...

On peut imaginer le mécontentement des salariés découvrant un salaire net en baisse lors de la mise en place, en particulier pour ceux qui n'étaient pas mensualisés à l'impôt sur le revenu.

Par ailleurs, le Medef souhaite des garanties juridiques: en cas d'erreur sur la collecte, il ne faut pas que l'employeur soit tenu responsable. Souhaitant une réforme « neutre financièrement », les entreprises demandent que les investissements nécessaires (informatique, etc.) soient pris en charge par l'État.

La confidentialité des informations.

Le ministère insiste sur le fait que l'employeur ne sera informé, ni de la situation personnelle, ni des autres revenus perçus par le salarié ou son foyer. Pourtant la crainte d'une atteinte à la confidentialité existe, malgré une communication par le fisc limitée au seul taux de prélèvement.

En effet, l'entreprise sera appelée à connaître des informations relatives aux salariés. Ces éléments pourront interférer dans le cadre des négociations salariales car le taux révèle notamment l'existence d'autres revenus.



Un taux soumis au secret

Le Conseil d'État a soulevé ce point. Bercy a donc dû prévoir des garde-fous pour préserver la vie privée des contribuables. Le premier repose sur la possibilité de refuser que l'administration fiscale transmette le taux d'imposition à l'employeur. Dans ce cas, c'est un taux « neutre » - correspondant au barème d'un célibataire sans enfant - qui s'appliquera. Ce qui peut, dans certains cas, conduire à des prélèvements plus élevés qu'en choisissant la transmission du taux à l'employeur.

Si les prélèvements sont moins élevés (par exemple dans le cas d'un contribuable touchant de gros revenus du patrimoine), le foyer devra alors régler la différence directement auprès du Trésor public. Autre garantie: les couples ayant des écarts de revenus importants pourront choisir un taux individualisé. « *Seuls 10 % des foyers connaissent soit de fortes disparités de revenus entre leurs membres, soit différents types de revenus* », a relativisé Michel Sapin. Bercy insiste sur le fait que les contribuables gagneront en termes de trésorerie, à la fois par rapport à la mensualisation et au paiement au tiers.

Mais il n'est pas question de modifier le quotient, qu'il s'agisse de familialisation ou de conjugalisation. L'impôt continuera à être calculé au niveau du foyer fiscal.

Par ailleurs, l'administration fiscale restera l'interlocuteur du contribuable, le salarié ne devant donner aucune information à l'employeur.

Y aura-t-il des gagnants et des perdants?

Les modalités de prélèvement sont modifiées, pas le calcul de l'impôt. Pourtant, la réforme pourra faire des gagnants et des perdants. Parmi les gagnants, on compte notamment les personnes prenant leur retraite en 2018, puisqu'ils paieront cette année-là un impôt calculé sur la base de leur pension, et non de leur dernière année de revenu d'activité.

Bercy prévoit des mécanismes anti-optimisation. « *Nous sommes en train de préparer des outils pour ceux qui voudraient optimiser de façon artificielle* », a prévenu Michel Sapin. Par exemple, les revenus exceptionnels perçus en 2017, comme les rentes en capital ou les indemnités de licenciement, seront dans tous les cas imposées.

Qu'en est-il des crédits d'impôts ?

Tous les crédits d'impôts dont la dépense a été engagée en 2017 seront conservés. Il reste à savoir si les dépenses engagées en 2018 pourront donner lieu à une déduction d'impôts dès cette année-là, ou bien en 2019. Mais cette question n'est pas encore tranchée. Il pourrait y avoir un traitement différencié pour les crédits d'impôts récurrents comme la garde d'enfants, et ceux qui sont ponctuels tels que les travaux de rénovation énergétique.

Quel sera l'impact sur les finances de l'État ?

« Pour le budget de l'État, il n'y aura ni année blanche, ni année double », a déclaré Christian Eckert. En revanche, les recettes de l'impôt sur le revenu deviendront moins prévisibles dans l'établissement chaque année du budget de l'État, puisqu'elles ne seront plus calculées en année n+1 comme c'est le cas aujourd'hui.

Pour éviter des difficultés de recouvrement de l'impôt lorsqu'une entreprise fait faillite, l'État sera considéré comme un créancier privilégié au tribunal de commerce comme c'est déjà le cas aujourd'hui pour les cotisations sociales.

La mise en place

La mise en place du prélèvement à la source se fera selon le calendrier suivant :

- **printemps 2017** : les contribuables déclarent les revenus perçus en 2016, comme précédemment,
- **septembre 2017** : l'administration fiscale transmet au salarié (via l'avis d'imposition) et à l'employeur (via le flux retour de la DSN) le taux de prélèvement applicable, calculé sur la base de la déclaration des revenus perçus en 2016, et intégré automatiquement dans le logiciel de paie,
- **janvier 2018** : le taux de prélèvement est appliqué au salaire net imposable perçu, l'employeur devant retenir la part imposable sur le salaire net à verser au titre de chaque mois (et qui est reversée à l'administration fiscale le mois suivant),
- **septembre 2018** : actualisation du taux de prélèvement en fonction de la déclaration des revenus perçus en 2017.

Une simplification de l'impôt ?

Les travaux menés depuis des mois par l'administration fiscale, qui a passé au peigne fin des centaines de cas particuliers, mettent en lumière la principale faiblesse de cette réforme : il ne s'agit pas vraiment d'une simplification de l'impôt.

La première raison - les contribuables en sont bien conscients -, c'est qu'il y aura toujours une déclaration de revenus. Ce qui est apparu au cours des récents travaux, c'est que l'ambition de synchroniser le montant de l'impôt avec les revenus est difficile à réaliser. L'avantage par rapport à la situation actuelle serait d'appliquer le taux d'imposition aux revenus de l'année en cours et pas à ceux de l'année précédente. Le prélèvement serait donc plus contemporain des revenus, mais pas totalement. Même dans les cas les plus simples, il y aura une régularisation, dans la mesure où le taux d'imposition dépendra des revenus de l'année n-1.

Deuxièmement, au cours des travaux, toute une série de cas particuliers sont apparus où la synchronisation serait même clairement impossible. Il y a d'abord la situation des contribuables bénéficiant de crédits d'impôt : ceux-ci seront toujours perçus

l'année suivante. Apparemment, la demande de la fédération des particuliers employeurs en vue d'une mensualisation du crédit d'impôt pour l'emploi à domicile n'a pas été retenue.

Il y a également les travailleurs indépendants, qui devront régler leur impôt par acomptes. Quant aux salariés en contrat court, ils se verront appliquer un barème par défaut. Mais leur impôt pourra être sensiblement régularisé, selon qu'ils travaillent l'année entière ou pas. L'option d'un taux standard pour les salariés dont les revenus patrimoniaux sont élevés vient encore allonger la liste des cas où l'impôt ne sera pas vraiment concomitant des revenus.

Et de nombreuses questions restent en suspens : celui des crédits d'impôts est particulièrement délicat. S'ils ne sont pas tous maintenus, cela pourrait avoir de lourdes conséquences sur certains secteurs comme le bâtiment ou l'emploi à domicile. Dans le cas inverse, cela « peut induire un coût la première année de mise en œuvre », a indiqué le secrétaire d'État au Budget, Christian Eckert.

Et quel taux appliquer aux indépendants qui lancent leur activité ? Quelle sera la périodicité des prélèvements pour les travailleurs indépendants ? Comment vont faire les particuliers employeurs pour régler les impôts de leur employé ? Comment feront les non-résidents ?

Tout ceci au prix d'une année de « transition », dont la mise en œuvre sera, elle aussi, complexe. Pour éviter les abus, les revenus 2017 feront tout de même l'objet d'une déclaration. Celle-ci donnera lieu à l'émission d'un avis d'imposition qui sera ensuite annulé. Les contribuables vont-ils s'y retrouver ? Sans compter qu'entre les effets d'aubaine et les possibles bugs techniques, le gouvernement prend un risque sur les rentrées fiscales de 2018.

De plus, dans le projet actuel, il manque une condition essentielle à sa réussite. Pour bien fonctionner, pour être prévisible, pour limiter aussi les coûts, le prélèvement à la source requiert un système fiscal simple (comme ceux de la TVA et de la CSG). Sa mise en place doit s'accompagner d'un grand coup de balai dans toutes les niches bâties au fil du temps. Or de cela, il n'est pas question. Si François Hollande a fait preuve au cours de son quinquennat d'une frénésie fiscale sans précédent dans l'histoire de la République, il n'a rien fait pour apurer le système, pour déranger les chiens qui dorment dans chaque niche. Il n'a aujourd'hui plus le moindre crédit politique pour s'y risquer. Il restera dans l'Histoire comme un banal serrurier des impôts. L'instauration souhaitable du prélèvement à la source n'y changera hélas rien.

La vraie réforme aurait consisté à simplifier l'impôt sur le revenu, avant de s'attaquer au recouvrement. Beaucoup de pays pratiquent le prélèvement à la source, mais l'impôt y est plus simple et plus transparent.

Le développement de la déclaration en ligne combiné à une mise en œuvre de la simplification de l'impôt auraient pu avoir des conséquences très positives sur la compréhension de l'impôt et son acceptation par le plus grand nombre.

Ce texte doit encore passer l'examen du conseil constitutionnel qui pourrait le considérer comme n'étant en rien une mesure de simplification. Le ministère reste par ailleurs très discret sur le chiffre de l'économie réalisée par l'État. ■■

*Point d'étape sur la mise en place du prélèvement à la source de l'impôt sur le revenu du 16 mars 2016 <http://proxy-pubminefi.diffusion.finances.gouv.fr/pub/document/18/20628.pdf>

TEXTES JURIDIQUES

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 28/4/2016)

Arrêté du 20 avril 2016 portant ouverture du concours national de praticien des établissements publics de santé (session 2016)

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032459651&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 29/4/2016)

Décret n° 2016-523 du 27 avril 2016 relatif à la création de l'Agence nationale de santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032465745&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2016-524 du 27 avril 2016 relatif aux groupements hospitaliers de territoire

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032465957&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 3/5/2016)

Arrêté du 28 avril 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032482350&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 4/5/2016)

Décret n° 2016-539 du 3 mai 2016 modifiant certaines dispositions relatives à l'Agence de la biomédecine [Concerne dons de CSH, sang placentaire et cellules mononuclées]

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032487025&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 5/5/2016)

Décret n° 2016-545 du 3 mai 2016 relatif à l'évaluation et au contrôle de qualité des examens de diagnostic prénatal mentionnés au II de l'article R. 2131-2-1 du code de la santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032490386&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 10/5/2016)

Arrêté du 4 mai 2016 modifiant l'arrêté du 23 août 2011 fixant, en application de l'article R. 1335-8-1 du code de la santé publique, la liste des pathologies conduisant pour les patients en autotraitement à la production de déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants [DASRI]

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032507724&dateTexte=&categorieLien=id>

Décision du 10 mars 2016 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la création d'un contrat d'améliora-

tion des pratiques en matière de dépistage organisé du cancer colorectal à destination des médecins libéraux conventionnés et des centres de santé

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032507738&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 18/5/2016)

Arrêté du 3 mai 2016 fixant la liste des indicateurs obligatoires pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins et les conditions de mise à disposition du public de certains résultats par l'établissement de santé

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032539995&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 11 mai 2016 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032540028&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 19/5/2016)

Arrêté du 13 mai 2016 portant création du schéma d'organisation de la transfusion sanguine du nord de la France

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032542939&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 13 mai 2016 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2015 relatif au schéma d'organisation de la transfusion sanguine de Rhône-Alpes – Auvergne

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032542947&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 20/5/2016)

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-623 du 19 mai 2016 portant transposition de la directive 2014/40/UE sur la fabrication, la présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032547451&dateTexte=&categorieLien=id>

Ordonnance n° 2016-623 du 19 mai 2016 portant transposition de la directive 2014/40/UE sur la fabrication, la présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032547462&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2016-624 du 18 mai 2016 fixant les conditions de qualification des personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments vétérinaires, y compris des aliments médicamenteux

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032547524&dateTexte=&categorieLien=id>

ÉCHOS PARLEMENTAIRES



© Alois/totolia.com

Borréliose de Lyme: une pandémie

Dans une question au ministère de la Santé sur les nouvelles mesures contre la maladie de Lyme, le sénateur Jean-François Husson l'affirme : dans le monde, le nombre de cas de borréliose de Lyme explose, on peut parler de pandémie, elle est en plein développement en Europe, aux États-Unis, dans 65 pays, c'est la plus fréquente des maladies vectorielles de l'hémisphère nord.

Vu la diversité des symptômes, elle conduit à de nombreux diagnostics erronés : sclérose en plaques, lupus, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie, syndrome thyroïdien, fatigue chronique, dépression, maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, autisme ! Les tests biologiques répétés ou faits dans des laboratoires différents, chez le même patient, ne détectent pas toujours la bactérie.

Un nombre important de malades restent non soignés en France : 5 000 cas officiellement recensés en 2012 contre près d'un million de patients traités en Allemagne. En France, dit le sénateur, les protocoles de détection et de soin sont obsolètes. La maladie de Lyme chronique est une réalité qui exigerait une approche spécifique.

Alors que l'on suggère une possible transmission de la bactérie par voies sexuelle et materno-fœtale, quelles mesures sont prévues : recommandations, amélioration de la prévention et des tests, des traitements, formation des professionnels.

Dans sa réponse, le ministère rappelle l'importance pour le public de se protéger des morsures de tiques [qui l'informe ?]. Concernant les professionnels de santé de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes etc.), l'Agence nationale de santé publique (ANSP) a édité un document qui a été adressé avant l'été 2016 à plus de 100 000 professionnels de santé. Ceci devrait permettre d'améliorer le diagnostic (conduite à tenir). L'ANSP a également édité des documents pour le public et les pharmaciens, disponibles sur son site (www.santepubliquefrance.fr). Les ARS mènent tous les ans des campagnes de prévention avant la saison à risque.

La loi de modernisation du système de santé prévoit, dans les *Projets régionaux de santé*, des actions de sensibilisation de la population et de formation des professionnels de santé aux maladies vectorielles, telles les maladies à tiques.

Les tests de diagnostic ?

Les concernant, l'ANSM a évalué en 2015 les tests commercialisés, en lien avec le Centre national de référence des *Borrelia*. Les tests utilisés en France, marqués CE, ont été jugés efficaces mais leur interprétation... difficile par les biologistes ! Une formation des biologistes a ainsi été assurée en 2015 par la Société française de microbiologie (SFM). Les informations sont accessibles sur son site (www.sfm-microbiologie.org) avec des notices mises à jour, une mise en conformité qui doit permettre un meilleur usage de ces tests par les biologistes, et une amélioration de la détection. La recherche doit aussi permettre de mieux connaître cette maladie et de développer des dispositifs de diagnostic innovants et plus performants. L'ANSP doit renforcer le dispositif de surveillance des neuroborrélioses.

Concernant la prise en charge de la maladie, une sensibilisation des sociétés savantes a été mise en œuvre pour faciliter la prise en charge des formes sévères. Les préconisations thérapeutiques sont issues de la conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) de 2006, elles seront actualisées. La HAS fera une mise à jour des préconisations relatives aux traitements, en particulier des formes tardives et graves. Les modalités de prise en charge par l'Assurance-Maladie des formes chroniques seront [enfin !] déterminées. Des scientifiques européens travaillent actuellement à des recommandations thérapeutiques européennes : l'ANSP et le CNR suivent l'avancée de ces travaux.

Un *Plan d'action national sur la maladie de Lyme*, a été annoncé, lancé en septembre 2016 avec des thèmes prioritaires : prévention et information du public, amélioration de la sensibilité des tests de diagnostic, information des professionnels de santé, prise en charge de la maladie : accès aux traitements, amélioration des protocoles de soins, prise en charge des formes graves chroniques ; recherche : diagnostics et traitements innovants, meilleure compréhension de l'évolution de cette maladie... Ce plan s'inscrit dans les actions de lutte contre cette maladie, sur la base du rapport *Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir* du Haut conseil de santé publique. ■

Jean-Marie Manus



© Photographie.eu/fotolia.com

Prescription du valproate

Nouvelles conditions de prescription/délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse

Une lettre aux professionnels de santé de l'ANSM¹ a informé des nouvelles conditions de prescription/délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés : Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques, Micropakine® indiqués dans le traitement de l'épilepsie ; Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) indiqués en 2^e intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire.

Le valproate est un tératogène qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment aussi que les enfants exposés *in utero* ont un risque accru de troubles neuro-développementaux : 30 à 40 % des cas.

Ces risques, de même que les recommandations d'usage de ces produits, ont déjà été précisés dans une lettre aux professionnels de santé en décembre 2014, qui faisait suite à la réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque. D'où de nouvelles conditions de prescription/délivrance des spécialités à base de valproate (et dérivés) s'appliquant aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes. ■■

J.-M. M.

1. ANSM. www.sante.fr.

Attractivité et proximité de la biologie médicale

Le sénateur Jérôme Bignon attire l'attention de la ministre des Affaires sociales et de la Santé sur les inquiétudes des biologistes médicaux. Depuis la loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale, ils constatent une augmentation de leur charge de travail très importante. Âgés en moyenne de plus de 55 ans, *ils sont affectés par les départs à la retraite* et sont insuffisamment remplacés. Ils craignent de ne plus être en mesure d'assurer un service de soins de qualité. Il est observé une désaffection croissante pour le secteur de la biologie médicale et cette perte d'attractivité est préoccupante, il lui demande quelles mesures le gouvernement compte prendre pour rendre son attractivité à cette spécialité et favoriser le remplacement des départs à la retraite.

Son collègue Loïc Hervé évoque l'ambition d'une biologie médicale de proximité et attire l'attention de la ministre sur la démographie en berne des biologistes médicaux et des consé-

quences désastreuses de cette situation sur l'offre de biologie médicale de proximité. La réforme de la biologie médicale a élargi le champ de compétences et d'obligations de ces professionnels, qui participent grandement à la proximité géographique, temporelle et professionnelle du *trio prescripteur-patient et biologiste médical*, acteur incontournable du parcours de soin et de la santé publique. Une charge de travail alourdie, un faible remplacement des départs à la retraite contribuent à leur épuisement alors qu'ils s'investissent pleinement dans l'avenir, concourant à des travaux de recherche et à l'enseignement. Aussi souhaite-t-il être informé de la stratégie du ministère pour soutenir une dynamique urgente de recrutement de biologistes médicaux.

Réponse du ministère : répondre aux inégalités de santé et améliorer le parcours de santé du patient dans toutes ses composantes sont des enjeux majeurs pour le gouvernement ; des réponses ont été apportées concernant la situation des biologistes, dont la formation est accessible soit à l'issue des épreuves classantes nationales (ECN) de médecine, soit par le concours d'internat de pharmacie.

Le nombre total de postes offerts en biologie médicale est en forte augmentation depuis 2013. Ainsi, 294 postes ont été ouverts en 2015 contre 239 deux ans auparavant, soit une augmentation de 23 % en deux ans. Toutefois, compte tenu de la durée de l'internat de biologie médicale, qui dure quatre ans, les effets de cette hausse sont nécessairement décalés. L'atlas démographique 2016, publié par l'Ordre des pharmaciens, confirme qu'en biologie, la part des pharmaciens dans le secteur privé domine largement, elle s'est stabilisée autour de 60 % dans les dernières années.

On constate une forte concentration (financière, économique, métier...) des laboratoires de biologie médicale dans de nombreuses régions : le nombre de structures juridiques a été divisé par 2 en 5 ans.

Selon le ministère la couverture nationale d'accès aux soins en biologie médicale reste préservée, dans les établissements de santé, le Centre national de gestion confirme une augmentation du nombre de biologistes médicaux à partir de 2016, qui va se poursuivre jusqu'en 2030. ■■

Jean-Marie Manus



© Bruno Bernier/fotolia.com